

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

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

Том 5
Vol 5
№ 4

2018

Издается с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
Original studies

Обзоры литературы
Literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Новости нашего сообщества
News of our community



Фото к материалу из рубрики «От редакции»

НОДГО

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



ИРВИН 2

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

Ключевые направления:

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



www.irwin2.ru



+7 (495) 800-77-87

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

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

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

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



НОДГО

ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

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, 2018

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».

Тел.: +7 964-584-62-41

www.nodgo.org, nodgo.rf

E-mail: info@nodgo.org

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2018. Том 5. № 4. 1—130.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии

ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.

Том 5
№
2018

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

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., 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, и.о. генерального директора 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 специалист детский гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

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

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга 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)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

The 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 Novolesnaya Str., Moscow, Russia, 127055
<http://journal.nodgo.org/jour>

Project Head V.A. Klyukovkin
E-mail: vak@nodgo.org
Managing Editor T.V. Klyukovkina
E-mail: tvk@nodgo.org
Corrector V.D. Morozova
Journal subscription
E-mail: podpiska@nodgo.org

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

Manuscripts should be presented to:

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

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

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

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

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

The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2018. Vol. 5. № 4. 1–130.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

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

Vol. 5
№
2018

4

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, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

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

Kachanov Denis Yu., 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, acting 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, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., 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)

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

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

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

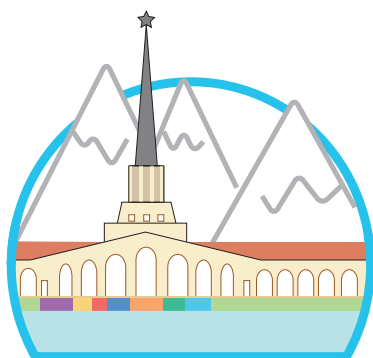
Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

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

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

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

25 – 27
апреля 2019



Важные даты:



15 февраля –
окончание приема
тезисов



15 марта –
окончание
регистрации



25 апреля –
первый день
Конгресса

Место проведения:
г. СОЧИ, Россия
гранд-отель
"ЖЕМЧУЖИНА"
улица Черноморская, д. 3

сайт:
www.nodgo.org/meeting2019
электронный адрес:
meeting2019@nodgo.org

ДЕСЯТЫЙ КОНГРЕСС

**НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ**

**«Актуальные проблемы и перспективы развития
детской гематологии-онкологии
в Российской Федерации»**

Основные темы X Конгресса НОДГО:

1. Организация системной работы в области детской гематологии-онкологии и иммунологии, включая разработку порядков, стандартов и клинических рекомендаций, равно как и вопросы лекарственного и кадрового обеспечения. Применение информационных и телекоммуникационных технологий в подготовке кадров, создание единого регистра специалистов и плана мероприятий.
2. Эпидемиологические исследования в области детской гематологии, онкологии и иммунологии в субъектах РФ и странах СНГ, а также развитие информационных технологий в данной области (в том числе принципы регистрации и мониторинга пациентов в детской гематологии-онкологии и иммунологии).
3. Современные подходы в диагностике гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.
4. Мультидисциплинарные подходы в лечении отдельных форм гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.
5. Принципы локального контроля: хирургическая помощь и радиотерапия у детей, подростков и молодых взрослых с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями.
6. Медико-социальная экспертиза, ранняя реабилитация, психология и психиатрия в детской гематологии-онкологии и иммунологии.
7. Поздние эффекты и реабилитация пациентов, перенесших гематологические, онкологические, иммунологические и иные тяжелые заболевания.
8. Фундаментальные основы и инновационные технологии в диагностике и лечении гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.



СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Прорыв в детской гематологии-онкологии в России и Евразии, или почему осень 2018 г. войдет в историю?	10
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.В. Козлов, Т.В. Андреева, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, П.С. Куга, А.П. Литвинов, С.В. Лапекин, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова	11
Д.В. Шевцов, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, В.Ю. Роцин, Г.В. Терещенко, Ю.В. Ольшанская, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	21
Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов, А.С. Слинин, Е.А. Пристанков, В.В. Константинова, А.Е. Буря, М.И. Персианцева, О.Л. Благодравова, Е.В. Скоробогатова Анализ донор-ассоциированных факторов при неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями	31
Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин Лучевой кариес у пациентов, получающих терапию по поводу новообразований: обзор литературы и собственные клинические наблюдения	40
Н.А. Андреева, Э.В. Кумирова Нейробиология сна и инсомния у детей с опухолями центральной нервной системы	51

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова Атипичские тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы	60
Е.М. Кольцова, А.Н. Баландина, Е.А. Серегина, А.В. Полетаев, Т.А. Вуймо, М.А. Пантелеев, Ф.И. Атауллаханов Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами	74

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Г.Б. Сагоян, Ю.М. Мареева, В.Ю. Роцин, Н.С. Грачёв, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй, В.П. Бондаренко, М.А. Алексеев, Г.С. Овсянникова, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков Успешная таргетная терапия у больного с трансформацией BRAF-мутированной амелобластомы в недифференцированную круглоклеточную саркому	86
Д.А. Звягинцева, С.А. Кулева, С.В. Иванова Первый опыт использования иммунотерапии у пациента с рецидивом нейробластомы	94
А.М. Чилилова, И.М. Юнусова, Б.М. Махачев, А.Д. Магомедов, М.А. Атабиев, Р.М. Магомедова Дифференциальная диагностика образования почки как модель взаимодействия региональных клиник с федеральным центром	98

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ НАУКИ

- А.М. Сулейманова, Т.В. Сергеева, М.В. Телешова, Д.Ю. Качанов*
VII Международный симпозиум по солидным опухолям у детей 101

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

- О.В. Пименова*
О создании рабочей группы медицинских сестер в области детской гематологии-онкологии 103

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Г.Б. Сагоян, М.Ш. Шингарова, Т.В. Шаманская, Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, Р.А. Моисеенко, Н.Г. Ускова, В.Ю. Роцин, Е.С. Терновая, А.Н. Новиков, И.В. Фисюн, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева*
Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме 105

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

- От редакции 113
Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны мочеполовой системы
(отсроченное влияние противоопухолевой терапии на органы мочеполовой системы) 114

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- XIII Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины
«Современная перинатология: организация, технологии, качество» 120
XII Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «ТГСК, генная и клеточная терапия» 120
Заседание по вопросам оказания помощи детям с онкологическими заболеваниями
в рамках Генеральной ассамблеи ООН 121
VII Международный симпозиум по солидным опухолям у детей 121
Всемирный противораковый конгресс 121
III Международная школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей у детей 122
В Японии состоялся Конгресс Международного общества детской онкологии 122
Окружной научно-образовательный семинар «Дальние регионы»
для специалистов Дальневосточного федерального округа 123
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Республике Татарстан 124
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в г. Чебоксары 125
Александр Григорьевич Румянцев — лауреат премии Правительства РФ 125

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- В России зарегистрирован препарат Гемлибра — первый в мире препарат
для лечения гемофилии А с подкожным введением 126

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 130

CONTENTS

FROM EDITION

- Breakthrough in pediatric hematology-oncology in Russia and Eurasia,
or why autumn 2018 will go down in history? 10**

ORIGINAL STUDIES

- I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov,
T.V. Andreeva, E.V. Babenko, M.A. Estrina, P.S. Kuga, A.P. Litvinov,
S.V. Lapekin, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev*
**High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk
neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience 11**
- D.V. Shevtsov, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, N.S. Grachev, K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova,
V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, Yu.V. Olshanskaya, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva*
**Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 21**
- N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov, A.S. Slinin, E.A. Pristanskova, V.V. Konstantinova,
A.E. Burya, M.I. Persiantseva, O.L. Blagonravova, E.V. Skorobogatova*
**Analysis of donor-associated factors in unrelated transplantations
of hematopoietic stem cells in children with non-malignant diseases 31**
- Yu.A. Obukhov, E.V. Zhukovskaya, A.F. Karelin*
**Radiation caries in patients receiving cancer therapy:
a review of the literature and their own clinical observations 40**
- N.A. Andreeva, E.V. Kumirova*
Neurobiology of sleep and insomnia in children with CNS tumors 51

LITERATURE REVIEWS

- Yu.V. Dinikina, M.B. Belogurova*
**Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children:
the state of the problem today. Literature review 60**
- E.M. Koltsova, A.N. Balandina, E.A. Seregina, A.V. Poletaev,
T.A. Vuymo, M.A. Panteleev, F.I. Ataullakhanov*
**Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy
of hemostasis disorders in children with acute leukemias 74**

CLINICAL CASES

- G.B. Sagoyan, Yu.M. Mareeva, V.Yu. Roshchin, N.S. Grachev, D.M. Konovalov, A.E. Druy,
V.P. Bondarenko, M.A. Alekseev, G.S. Ovsyannikova, D.V. Litvinov, N.V. Zhukov*
**Successful targeted therapy in a patient with transformation of a BRAF-mutated ameloblastoma
into an undifferentiated round-cell sarcoma 86**
- D.A. Zvyagintseva, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova*
The first experience of using immunotherapy in a patient with a recurrence of neuroblastoma 94
- A.M. Chililova, I.M. Yunusova, B.M. Makhachev, A.D. Magomedov, M.A. Atabiev, R.M. Magomedova*
**Differential diagnosis of kidney formation as a model of the interaction
of regional clinics with the federal center 98**

CONTENTS

SCIENCE NEWS

- A.M. Suleymanova, T.V. Sergeeva, M.V. Teleshova, D.Yu. Kachanov*
VII International Symposium on Solid Tumors in Children. 101

PAGE OF THE NURSE

- O.V. Pimenova*
On the creation of a working group of nurses in the field of pediatric hematology-oncology 103

CASE STUDY

- G.B. Sagoyan, M.Sh. Shingarova, T.V. Shamanskaya, D.G. Akhaladze, N.N. Merkulov, R.A. Moiseenko, N.G. Uskova, V.Yu. Roshchin, E.S. Ternovaya, A.N. Novikov, I.V. Fisyun, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva*
Secretory diarrhea as paraneoplastic syndrome in neuroblastoma 105

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

- From edition 113
Late effects of antitumor treatment from genitourinary system
(delayed influence of antitumor treatment on the organs of the genitourinary system) 114

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

- XIII Annual Congress of Perinatal Medicine Specialists “Modern Perinatology:
Organization, Technologies, Quality” 120
XII International Symposium “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cell Therapy”,
dedicated to the memory of R.M. Gorbacheva 120
Session on assistance to children with cancer in the framework of the UN General Assembly 121
VII International Symposium on Solid Tumors in Children 121
World Cancer Congress 121
III International school on diagnosis and treatment of embryonic tumors in children 122
Japan hosted the Congress of the International Society of Pediatric Oncology 122
District scientific and educational seminar “Remote regions”
for specialists of the Far Eastern Federal District 123
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in the Republic of Tatarstan 124
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Cheboksary 125
Alexander G. Rumyantsev – laureate premium of the government of the Russian Federation 125

PRESS RELEASE

- Gemlibra is registered in Russia – the world’s first drug for the treatment of hemophilia A
with subcutaneous administration 126

INFORMATION FOR AUTHORS 130

Прорыв в детской гематологии-онкологии в России и Евразии, или почему осень 2018 г. войдет в историю?

За последние десятилетия произошел значимый прогресс в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями благодаря развитию сети отделений и центров на базе многопрофильных детских больниц, внедрению мультицентровых исследований и единых клинических рекомендаций. Большую роль в объединении сообщества детских гематологов-онкологов сыграло создание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО). Одной из предпосылок организации НОДГО была необходимость объединения детской гематологии и онкологии с формированием специальности детская гематология-онкология. Подобное событие произошло более 40 лет назад в США и более 15 лет назад в Европе.

23 августа 2018 г. был дан официальный старт процессу объединения и в Российской Федерации (РФ) — министр здравоохранения В.И. Скворцова утвердила новый список главных внештатных специалистов (приказ от 23.08.2018 № 533 «О внесении изменений в приложения № 2 и № 3 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 25.10.2012 № 444 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации»), где академик РАН, президент НОДГО А.Г. Румянцев был назначен главным внештатным детским специалистом онкологом-гематологом. Это прорывное решение позволило легитимировать разработку профессионального стандарта врача-детского гематолога-онколога и последующие за ним документы — Порядок оказания медицинской помощи и Образовательный стандарт по детской гематологии-онкологии. Следует отметить, что это не только большое достижение всего сообщества, но и огромная ответственность. В настоящее время проходит дискуссия по представленному проекту, который должен быть утвержден на X Конгрессе НОДГО, который состоится 25–27 апреля 2019 г. в Сочи.

Однако это прорыв не только для России, но и для сообщества стран Евразии, в рамках которого функционирует группа экспертов в области детской онкологии. Экспертное сообщество объединяет специалистов из 13 стран региона (Азербайджан, Армения, Беларусь, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Монголия, Россия, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан и Украина).

8–9 октября 2018 г. в Алматы (Казахстан) состоялась 2-я встреча группы. Одним из основных обсуждавшихся вопросов было объединение специальности на территории всех стран-участниц по примеру и опыту РФ.

Таким образом, осенью 2018 г. было принято ключевое решение по развитию детской гематологии-онкологии в формате единой специальности как в России, так и в Евразии. Данная работа поддержана на самом высоком уровне, что показывает верность выбранного направления развития.



Участники встречи экспертов в области детской онкологии в Алматы (Казахстан) 8–9 октября 2018 г.

Participants of the meeting of experts in the field of pediatric oncology in Almaty (Kazakhstan) October 8–9, 2018

НОДГО @ онлайн

С последними вариантами проектов профессиональных стандартов по детской гематологии-онкологии, гематологии и трансфузиологии можно ознакомиться на портале НОДГО – www.nodgo.org/nc

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГит им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

И.В. Казанцев¹, А.Г. Геворгян¹, Т.В. Юхта¹, П.С. Толкунова¹, А.В. Козлов¹, Т.В. Андреева¹,
Е.В. Бабенко¹, М.А. Эстрина¹, П.С. Куга¹, А.П. Литвинов², С.В. Лапекин²,
С.А. Сафонова¹, Ю.А. Пунанов¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; ²Радиологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 8

Контактные данные: Илья Викторович Казанцев Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Актуальность. Нейробластома (НБ) — первая по частоте экстракраниальная детская солидная опухоль. Прогноз пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным, что требует интенсивной комплексной терапии, включающей в себя высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Авторами представлен опыт применения ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ в отделении трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГит им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения в когорте из 72 пациентов с НБ группы высокого риска. В 69 случаях применялся режим кондиционирования Ви-Mel (бусульфан 16 мг/кг, мелфалан 140 мг/м²), у 3 больных — режим 5D/5D (карбоплатин 1000 мг/м², ириноктан 150 мг/м², темозоломид 750 мг/м², этопозид 400 мг/м², циклофосфамид 140 мг/кг). В качестве источника трансплантата использовался аутологичный костный мозг (КМ) (n = 59; 82 %), стволовые клетки периферической крови (СКПК) (n = 11; 15 %), либо КМ и СКПК (n = 2; 3 %). У 52 (79 %) из 66 пациентов с исходным поражением КМ выполнена оценка потенциальной контаминации трансплантата методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Двухлетняя и 5-летняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составили 61 % и 48 %, 41 % и 35 % соответственно. Основными факторами, негативно влияющими на ОВ и БСВ, были возраст на момент заболевания более 18 месяцев, сочетанное поражение костей и КМ, выявление амплификации MYCN, уровень нейронспецифической енолазы в дебюте заболевания более 100 нг/мл, резистентность к индукционной терапии, рецидив заболевания и сохранение метайодбензилгуанидин-позитивных очагов поражения до и после ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Заключение. Достигнутые результаты сопоставимы с литературными данными. В отдельных группах пациентов с НБ высокого риска ВДПХТ с ауто-ТГСК недостаточно эффективна. Необходимо совершенствование стратификации и использование дополнительных терапевтических методов.

Ключевые слова: химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нейробластома, группа высокого риска, выживаемость, костный мозг, режим кондиционирования, амплификация MYCN, дети

Для цитирования: Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГит им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):11–20.

High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients:
Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience

I.V. Kazantsev¹, A.G. Gevorgyan¹, T.V. Yukhta¹, P.S. Tolkunova¹, A.V. Kozlov¹, T.V. Andreeva¹, E.V. Babenko¹, M.A. Estrina¹,
P.S. Kuga¹, A.P. Litvinov², S.V. Lapekin², S.A. Safonova¹, Yu.A. Punanov¹, L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanasyev¹

¹Raisa 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;

²Radiology Department of the Clinic at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 8 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial pediatric solid tumor. The high-risk group patients are characterized by adverse prognosis and require intensive complex therapy including high-dose chemotherapy (HDCT) with hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). The current study presents a single center experience of HSCT with auto-HSCT for high-risk NB performed

in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia.

Patients and methods. A cohort of 72 consecutive high-risk NB patients was included in the study. Among them 69 patients received Bu-Mel conditioning regimen (busulfan 16 mg/kg, melphalan 140 mg/m²), in 3 patients the 5D/5D regimen was used (carboplatin 1000 mg/m², irinotecan 150 mg/m², temozolomide 750 mg/m², etoposide 400 mg/m², cyclophosphamide 140 mg/kg). In most cases the autologous hematopoietic stem cells source was bone marrow (BM) (n = 59; 82 %), peripheral blood stem cells (PBSC) (n = 11; 15 %), or BM and PBSC (n = 2; 3 %). In 52/66 (79 %) patients with initial bone marrow involvement the potential transplant contamination was assessed by flow cytometry.

Results. The 2-year and 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival was 61 % and 48 %, 41 % and 35 % accordingly. The main adverse factors for OS and EFS were age of more than 18 months at diagnosis, combined bone marrow and bones involvement, MYCN amplification, initial neuron-specific enolase level of more than 100 ng/ml, primary resistance or relapse, and metaiodobenzylguanidine-positive lesions persistence prior to or after HSCT with auto-HSCT.

Conclusions. The results achieved are comparable to those described for similar cohorts. Some patient subgroups are unlikely to achieve response after HSCT with auto-HSCT. Therefore, additional stratification methods and treatment modalities are needed.

Key words: chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, neuroblastoma, high-risk group, survival, bone marrow, conditioning regimen, MYCN amplification, children

For citation: Kazantsev I.V., Gevorgian A.G., Youkhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Andreeva T.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Kuga P.S., Litvinov A.P., Lapekin S.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):11–20.

Информация об авторах

И.В. Казанцев: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

А.Г. Геворгян: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

Т.В. Юхта: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

П.С. Толкунова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

А.В. Козлов: к.м.н., старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

Т.В. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tashiva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0048-6106>

Е.В. Морозова: к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dr_morozova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>

Е.В. Бабенко: заведующая отделением криоконсервации с лабораторией контроля качества гемопоэтических клеток НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ele2133@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1959-9063>

М.А. Эстрина: заведующая отделением клинической трансфузиологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: estrina.ma@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1259-8885>

П.С. Кура: врач-трансфузиолог отделения клинической трансфузиологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: polusha-1981@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9765-5673>

А.П. Литвинов: заведующий радиологическим отделением ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ассистент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: apetrovich@me.com; <http://orcid.org/0000-0002-7095-1413>

С.В. Лапекин: врач радиологического отделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: skidoctor@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4437-6969>

С.А. Сафонова: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: safonovasa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4536-1152>

Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

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

I.V. Kazantsev: MD, pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, teaching fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, teaching fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

T.V. Yukhta: MD, pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

P.S. Tolkunova: MD, pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), senior research associate of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, associate professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

T.V. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tashiva@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-0048-6106
E.V. Morozova: Cand. of Sci. (Med.), associate professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-9605-485X
E.V. Babenko: MD, Head of Cryopreservation and Transplant Quality Control Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: ele2133@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-1959-9063
M.A. Estrina: MD, Head of Clinical Transfusiology Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: estrina.ma@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-1259-8885
P.S. Kuga: MD, transfusiologist of Clinical Transfusiology Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: polusha-1981@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-9765-5673
A.P. Litvinov: MD, Head of Radiology Department at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, teaching fellow for Radiology and Nuclear Medicine Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: apetrovich@me.com; http://orcid.org/0000-0002-7095-1413
S.V. Lapekin: MD, radiologist of Radiology Department at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: skidoctor@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-4437-6969
S.A. Safonova: Cand. of Sci. (Med.), pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: safonovasa@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-4536-1152
Yu.A. Puananov: Dr. of Sci. (Med.), professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-8398-7001
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@ispbmu.ru; http://orcid.org/0000-0002-1235-4530

Вклад авторов

И.В. Казанцев: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
 А.Г. Геворгян: ведение больных, научная редакция статьи
 Т.В. Юхта: ведение больных, участие в написании текста статьи
 П.С. Толкунова: ведение больных, научная редакция статьи
 А.В. Козлов: ведение больных, научная редакция статьи
 Т.В. Андреева: ведение больных, участие в сборе научного материала
 Е.В. Морозова: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи
 Е.В. Бабенко: участие в разработке дизайна статьи, разработка методов контроля качества трансплантата методом проточной цитофлуориметрии
 М.А. Эстрина: координация заготовки гемопоэтических стволовых клеток
 П.С. Куга: выполнение процедуры реинфузии гемопоэтических стволовых клеток, сбор данных о характеристиках трансплантата
 А.П. Литвинов: координация радиологического обследования пациентов
 С.В. Лапекин: выполнение и анализ результатов скинтиграфии с ¹²³I-МИБГ
 С.А. Сафонова: научная редакция статьи
 Ю.А. Пуананов: участие в разработке дизайна статьи, научная редакция статьи
 Л.С. Зубаровская: участие в разработке дизайна статьи, научная редакция статьи
 Б.В. Афанасьев: участие в разработке дизайна статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

I.V. Kazantsev: paper design development, patients' management, scientific data analysis, published data review, preparing references, article writing
A.G. Gevorgyan: patients' management, reviewing the paper
T.V. Yukhta: patients' management, article writing
P.S. Tolkunova: patients' management, reviewing the paper
A.V. Kozlov: patients' management, reviewing the paper
T.V. Andreeva: patients' management, data collection
E.V. Morozova: paper design development, reviewing the paper
E.V. Babenko: paper design development, development of flow cytometry-based transplant quality control methods
M.A. Estrina: hemopoietic stem cells harvest coordination
P.S. Kuga: hemopoietic stem cells reinfusion procedure coordination, data collection on transplant quality characteristics
A.P. Litvinov: imaging strategy coordination
S.V. Lapekin: ¹²³I-MIBG scan performance, data analysis
S.A. Safonova: reviewing the paper
Yu.A. Puananov: study design coordination, reviewing the paper
L.S. Zubarovskaya: study design coordination, reviewing the paper
B.V. Afanasyev: study design coordination, reviewing the paper

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

Нейробластома (НБ) — опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы, находится на 1-м месте по частоте среди детских экстракраниальных опухолей. Заболеваемость НБ составляет около 1,2 случая на 100 000 детского населения, что соответствует 7–8 % всех выявленных

злокачественных новообразований детского возраста [1, 2]. Тем не менее эта опухоль вносит значительный вклад в структуру детской смертности от онкологических заболеваний, являясь причиной 10 % смертей [3]. НБ отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью. Клиническое течение и прогноз у пациентов с НБ зависят от воз-

раста на момент заболевания, распространенности опухолевого процесса, гистологического типа опухоли, выявления амплификации *MYCN* и отдельных хромосомных aberrаций [4, 5]. Для адекватного исходного стадирования пациентов необходимо как определение степени распространения опухолевого процесса, в том числе с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -метайодобензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) [6], так и проведение ряда дополнительных исследований (цитогенетическое, молекулярно-биологическое). Терапевтическая тактика в значительной степени зависит от группы риска и варьирует от наблюдения до интенсивной комплексной терапии [5]. Большая часть смертей от заболевания наблюдается в группе высокого риска [7]. Улучшение результатов лечения пациентов с НБ во многом связано с повышением эффективности терапии в этой группе больных [8], в том числе за счет использования дозоинтенсивной консолидации с применением высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Данный метод продемонстрировал преимущество в рамках ряда рандомизированных клинических исследований [9, 10]. Таким образом, своевременное проведение процедуры ВДПХТ с ауто-ТГСК может рассматриваться как один из факторов, позволяющих повысить эффективность лечения пациентов с НБ группы высокого риска. В Российской Федерации существует успешный опыт использования данного метода отдельными клиническими группами [11–13]. В настоящем исследовании проанализирован опыт применения ВДПХТ с ауто-ТГСК в клинике НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой и факторы, влияющие на эффективность терапии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты ВДПХТ с ауто-ТГСК в когорте из 72 пациентов, получавших терапию в отделении трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой в период с декабря 2008 г. по август 2017 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3 года 8 месяцев (от 4 месяцев до 20 лет), большинство (74 %) больных были старше полутора лет. В 78 % случаев выявлялась абдоминальная локализация первичной опухоли, у 76 % пациентов первично зафиксировано диссеминированное течение заболевания (наиболее часто выявлялось метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ), костного мозга (КМ) и костей). У 32 % больных выявлена амплификация гена *MYCN*. Данные цитогенетического исследования отсутствуют у значительной части пациентов и только в 11 % случаев были выявлены хромосомные aberrации, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания. В исследованную когорту включены 14 пациентов, у которых развилась первичная резистентность к терапии. Все они получили терапию 2-й линии. Полный или хороший частичный ответ достигнут у 11 больных с первичной резистентностью, в 3 случаях наблюдалась

стабилизация заболевания. У 10 (14 %) из 72 пациентов ранее был диагностирован поздний рецидив заболевания, 7 из них исходно относились к группе высокого риска (ранее получали ВДПХТ с ауто-ТГСК). Подробные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Следует отметить различия в структуре факторов риска в зависимости от возрастной группы. У детей младше 5 лет на момент постановки диагноза сравнительно часто (в 37 % случаев) выявлялась амплификация *MYCN*, встречающаяся значительно реже (в 11 % случаев) у детей старше 5 лет. По мере увеличения возраста на момент постановки диагноза возрастала доля пациентов с первичной резистентностью к терапии (рис. 1).

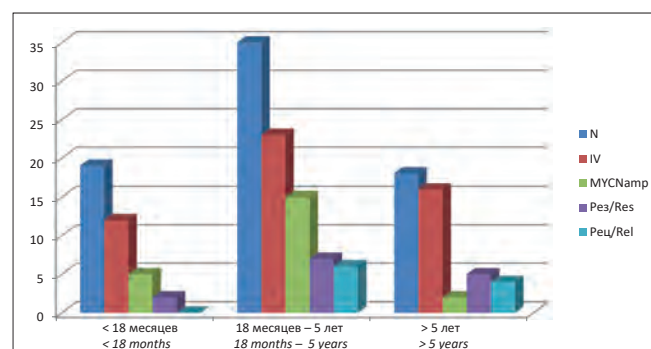


Рис. 1. Структура факторов риска в зависимости от возрастной группы

Fig. 1. Age-based distribution of risk factors

Заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) выполнялась после 3-го ($n = 22$, 31 %), 4-го ($n = 29$, 40 %) либо 5-го и более ($n = 21$, 29 %) курса индукционной ПХТ. В качестве источника трансплантата использовался аутологичный КМ ($n = 59$, 82 %), стволовые клетки периферической крови (СКПК) ($n = 11$, 15 %). В 2 (3 %) случаях при выполнении афереза СКПК на поздних сроках (после 6-го курса индукционной терапии) дополнительно выполнялась миелоэкспузия. Во всех случаях перед заготовкой аутологичных ГСК оценивалась контаминация КМ (миелограмма, трепанобиопсия). У 52 (79 %) из 66 пациентов с исходным поражением КМ дополнительно выполнялась проточная цитофлуориметрия (исследованные субпопуляции клеток приведены в табл. 2). При выявлении ≥ 1 % клеток с одним из представленных иммунофенотипов выполнялись 2 дополнительных курса ПХТ с последующим повторным обследованием. При выявлении в КМ $\geq 0,05$ % клеток, фенотип которых соответствовал опухолевому, выполнялся аферез СКПК с дополнительной оценкой заготовленного трансплантата перед его криоконсервацией. На этапе заготовки аутологичных ГСК и перед выполнением ВДПХТ с ауто-ТГСК у 63 (88 %) из 72 пациентов выполнялась сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. В ряде случаев (52 из 72, 72 %) у больных, которым проводилась сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ на этапе перед ВДПХТ с ауто-ТГСК, данное исследование на этапе первичной диагностики не делали.

Таблица 1. Характеристика пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТТСК

Table 1. Characteristics of HDCT with auto-HSCT recipients

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n Number of patients, n	%	Характеристика Characteristic	Число пациентов, n Number of patients, n	%
Пол Sex			МУСН		
мужской male	40	56	амплификация amplified	23	32
женский female	32	44	без амплификации no amplification	45	62
			неизвестно no data	4	6
Возраст на момент диагноза Age at diagnosis			Цитогенетика Cytogenetics		
медиана (диапазон) median (range)	3 года 8 месяцев (4 месяца – 20 лет) 3 years 8 months (4 months – 20 years)		del 1p, del 11q без особенностей unremarkable	8	11
менее 18 месяцев < 18 months	19	26	неизвестно unknown	23	32
более 18 месяцев > 18 months	53	74		41	57
Локализация первичной опухоли Primary tumor location			Радикальная резекция первичного очага поражения Complete surgical resection of the primary tumor		
абдоминальная abdominal	56	78	да/yes	17	23
средостение mediastinal	15	21	нет/no	55	77
другая/не установлена other/unknown	1	1	Лучевая терапия на первичный очаг поражения Irradiation prior to auto-HSCT		
Стадия INSS на момент постановки диагноза INSS stage at diagnosis			да/yes	8	11
1–2-я	7	10	нет/no	64	89
3-я	10	14	МИБГ-терапия MIBG therapy prior to auto-HSCT		
4-я	55	76	да/yes	2	33
Стадия INRG на момент постановки диагноза INRG stage at diagnosis			нет/no	70	97
L1	6	8	Первичная резистентность Primary resistant		
L2	12	16	да/yes	14	19
M	55	76	нет/no	58	81
Локализация метастазов Metastatic sites			Ответ на 2-ю или 3-ю линию ПХТ Response to 2 nd or 3 rd line chemotherapy		
ЛУ lymph nodes	44	61	да/yes	11	15
кости bones	33	46	нет/no	3	4
КМ bone marrow	42	58	Рецидив Prior relapse		
печень hepatic	10	14	да/yes	10	14
центральная нервная система и оболочки CNS, meninges	6	8	нет/no	62	86
Гистологический вариант Morphology			Статус на момент ВДПХТ с ауто-ТТСК Response prior to auto-HSCT		
недифференцированная undifferentiated	58	81	полный ответ complete response	38	53
ганглионейробластома, нодулярный вариант ganglioneuroblastoma, nodular	8	11	частичный ответ partial response	30	41
ганглионейробластома, смешанный вариант ganglioneuroblastoma, mixed	6	8	стабилизация stabilization	4	6
			Поражение КМ по данным проточной цитометрии перед ауто-ТТСК Bone marrow involvement by flow cytometry prior to auto-HSCT		
			да/yes	8	11
			нет/no	64	89
			МИБГ+ перед ауто-ТТСК MIBG+ before auto-HSCT		
			да/yes	24	33
			нет/no	48	67

Таблица 2. Использованный метод иммунофенотипирования

Table 2. Flow cytometry method used

Исследуемая популяция Studied population	N	%
CD45 ⁺ 56 ⁺	11	17
CD45 ⁺ 56 ⁺ 34 ⁻	2	3
CD45 ⁺ 56 ⁺ 81 ⁺	27	41
CD45 ⁺ 56 ⁺ GD2 ⁺	8	12
CD45 ⁺ 56 ⁺ 81 ⁺ GD2 ⁺	4	6
Не оценивалась NA	14	21

У 69 пациентов использован режим кондиционирования с пероральным бусульфамом (4 приема по 1 мг/кг в дни -7, -6, -5 и -4, суммарная доза - 16 мг/кг) либо его внутривенной формой (4,8 введения по 1,2 мг/кг в дни -7, -6, -5 и -4, суммарная доза - 19,2 мг/кг) и мелфаланом (140 мг/м² в день -2). Все больные получали профилактическую противосудорожную терапию (фенитоин либо леветирацетам с -8-го по -3-й дни). У 3 пациентов с первичной резистентностью, не ответивших на терапию 2-й линии, использован режим 5D/5D (5 days/5 drugs): карбоплатин (500 мг/м²/сут внутривенно (в/в) в дни -8, -7), иринотекан (50 мг/м²/сут в дни -8, -7, -6), темозоломид (250 мг/м²/сут в дни -8, -7, -6), этопозид (200 мг/м²/сут в/в в дни -6, -5), циклофосфамид (70 мг/кг/сут в/в в дни -5, -4).

Оценка токсичности ВДПХТ с ауто-ТГСК производилась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (May 28, 2009). Для оценки тяжести веноокклюзионной болезни печени использовались критерии EBMT [14]. Ответ на терапию оценивался по критериям RECIST и/или данным сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ через 3, 6, 12 и 18 и 24 мес после ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Анализ общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости выполнен с использованием метода Каплана-Майера, при определении статистической достоверности различий между отдельными подгруппами пациентов использовался тест log-rank. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При оценке кумулятивного риска смерти в результате прогрессирования заболевания и смерти от других причин использован метод конкурирующих рисков. Кроме того, для анализа сравнительного влияния на ОВ и БСВ отдельных клинических и биологических факторов выполнен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса.

Результаты

Медиана сроков наблюдения составила 24 (12–124) мес. Двухлетняя и 5-летняя ОВ и БСВ в общей группе пациентов ($n = 72$) составили 61 % и 48 %, 41 % и 35 % соответственно (рис. 2). Двухлетняя ОВ и БСВ

были выше в группе пациентов в возрасте младше 18 месяцев на момент установления диагноза (85 % и 61 % для ОВ, $p = 0,02$; 51 % и 33 % для БСВ, $p < 0,01$). Кроме того, на эти параметры оказывало статистически достоверное влияние выявление сочетанного метастатического поражения костей и КМ на момент постановки диагноза (71 % и 42 % для ОВ, $p = 0,01$; 47 % и 22 % для БСВ, $p = 0,01$). Важным прогностическим фактором был ответ на индукционную терапию (67 % и 36 % для ОВ, $p = 0,01$; 57 % и 5 % для БСВ, $p < 0,01$; рис. 3), при этом прогноз оставался неблагоприятным даже при достижении ответа на терапию 2-й или 3-й линии (рис. 4).

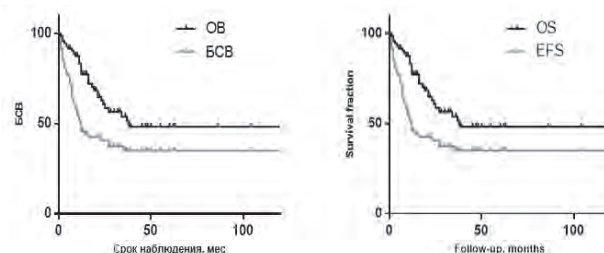


Рис. 2. ОВ и БСВ

Fig. 2. OS and EFS

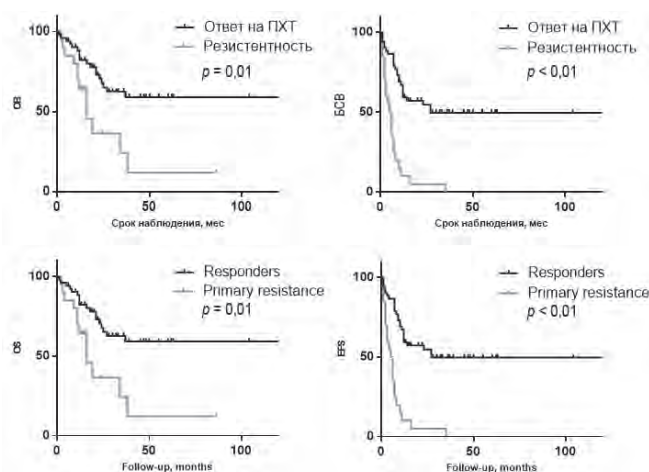


Рис. 3. ОВ (а) и БСВ (б) пациентов в зависимости от ответа на индукционную ПХТ

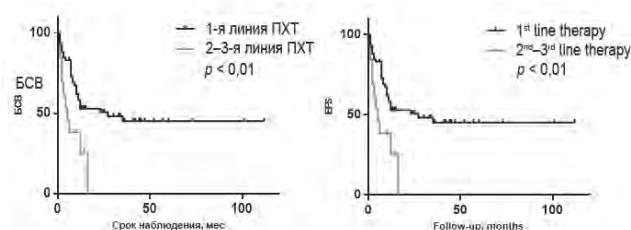
Fig. 3. OS and EFS of patients with and without response to the 1st chemotherapy line

Рис. 4. БСВ пациентов, достигших до этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК полного или частичного ответа на 1-й либо 2-й и последующих линиях терапии

Fig. 4. EFS of patients obtaining response after the 1st or 2nd–3rd line of chemotherapy prior to HDCT with auto-HSCT

Все пациенты с первичной резистентностью, получившие ВДПХТ по схеме 5D/5D с ауто-ТГСК, умерли в результате прогрессирования заболевания после кратковременной (2–5 мес) стабилизации. При оценке ответа играло роль сохранение МЙБГ-позитивных очагов до (69 % и 32 % для ОВ, $p = 0,04$; 51 % и 19 % для БСВ, $p = 0,03$) и после ВДПХТ с ауто-ТГСК (68 % и 27 % для ОВ, $p = 0,05$; 51 % и 5 % для БСВ, $p < 0,01$). Кроме того, БСВ была достоверно ниже у пациентов с исходно выявленным поражением КМ (55 % и 31 % соответственно; $p = 0,05$) и у больных с исходным сывороточным уровнем нейронспецифической енолазы (NSE) > 100 нг/мл (41 % и 16 % соответственно; $p = 0,04$).

Крайне неблагоприятным прогностическим фактором был также рецидив заболевания у пациентов, исходно относившихся к группе высокого риска. Все больные с рецидивом после ВДПХТ с ауто-ТГСК умерли от прогрессирования заболевания в срок от 9 до 37 мес. В результате однофакторного анализа методом регрессии Кокса на ОВ и БСВ влияли возраст более 18 месяцев на момент постановки диагноза, уровень NSE в дебюте заболевания, рецидив заболевания в анамнезе, резистентность к индукционной терапии и сохранение МЙБГ-позитивных очагов поражения до и после ВДПХТ с ауто-ТГСК. При оценке ОВ роль дополнительного фактора сыграло сохранение в КМ субпопуляции клеток с опухолевым иммунофенотипом, а при оценке БСВ – выявление сочетанного поражения костей и КМ на момент постановки диагноза. При многофакторном анализе сохранялось влияние на ОВ ответа по данным скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ перед ВДПХТ с ауто-ТГСК. Кроме того, прогноз зависел от выявления амплификации *MYCN*. Для БСВ прогностически значимыми остаются возраст на момент заболевания, ответ по данным скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ после ауто-ТГСК и выявление первичной резистентности. Данные однофакторного и многофакторного анализов методом регрессии Кокса представлены на рис. 5.

Приживление трансплантата зафиксировано у 71 (98 %) больного, 1 пациент умер от осложнений терапии до момента приживления. Медиана сроков приживления составила 17 (11–51) дней. При многофакторном анализе методом регрессии Кокса наиболее значимым фактором, влияющим на сроки приживления, было использование СКПК (hazard ratio – 2,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,301–1,785; $p < 0,01$). В рамках регрессионной модели с конкурирующими рисками более ранние сроки приживления были связаны с использованием СКПК ($p < 0,01$) и количеством моноклеаров более $2 \times 10^7/\text{кг}$ ($p = 0,01$).

Кроме гематологической токсичности миелоаблативных режимов терапии у большинства пациентов зафиксировано токсическое поражение органов и систем II (44 %) и III (36 %) степени. Токсичность IV степени отмечена у 6 % больных (рис. 6). В структуре токсичности преобладало поражение желудоч-

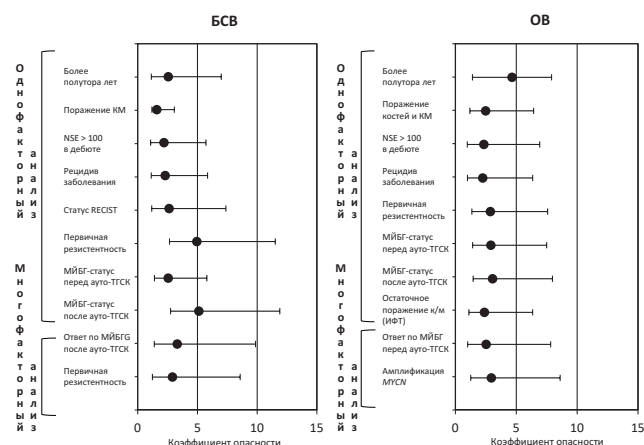


Рис. 5. Влияние клинических и биологических факторов риска на ОВ и БСВ пациентов с НБ, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК

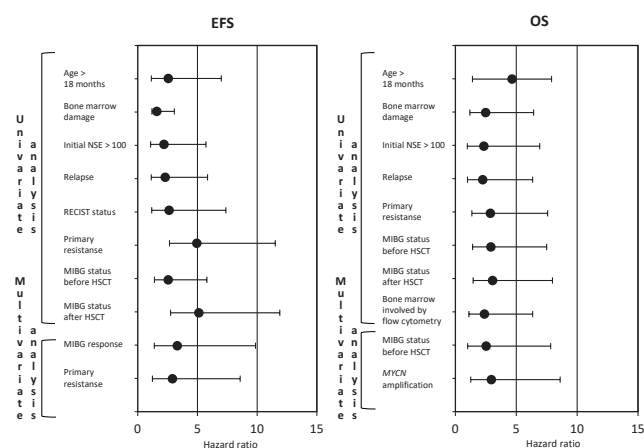


Fig. 5. Influence of different clinical and biological factors on OS and EFS of HDCT with auto-HSCT recipients in a Cox regression model

но-кишечного тракта с развитием тошноты (76 %), купируемой антиэметиками, и диареи (28 %). Оральный мукозит II степени развился у 58 % пациентов, III степени – у 10 %. Печеночная токсичность II и III степени зафиксирована у 39 % и 8 % больных соответственно. У 2 (3 %) пациентов выявлено развитие веноокклюзионной болезни печени I–II степени. У 6 % больных выявлено транзиторное повышение уровня креатинина и снижение его клиренса. Инфекционные осложнения в виде фебрильной нейтропении зафиксированы у 79 % пациентов, в 6 % случаев развился сепсис, в 3 % – септический шок, в 3 % случаев диагностирован инвазивный аспергиллез легких.

За период наблюдения умерли 29 (40 %) пациентов. В подавляющем большинстве случаев ($n = 25$) причиной смерти стало прогрессирование заболевания. Один больной умер в результате развития септического шока, в 1 наблюдении причиной смерти был геморрагический инсульт, 1 пациент умер в результате развития комбинированной вирусной и бактериальной инфекции в период амбулаторного наблюдения на Д+68 после ауто-ТГСК. У 1 больного через 18 мес после трансплантации развился рефрактерный острый миелобластный лейкоз. При анализе методом

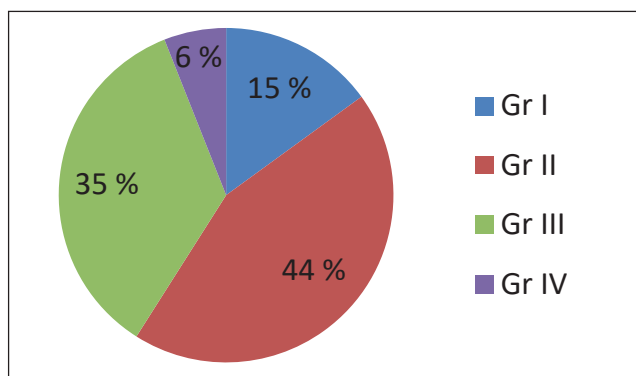


Рис. 6. Распределение по степени токсичности (с учетом максимальной степени)

Fig. 6. Toxicity distribution by grade (maximal grade for each patient)

конкурирующих рисков кумулятивный риск смерти от прогрессирования заболевания за 2-летний период составил 57 %, а кумулятивный риск смерти от других причин — 4 % (рис. 7).

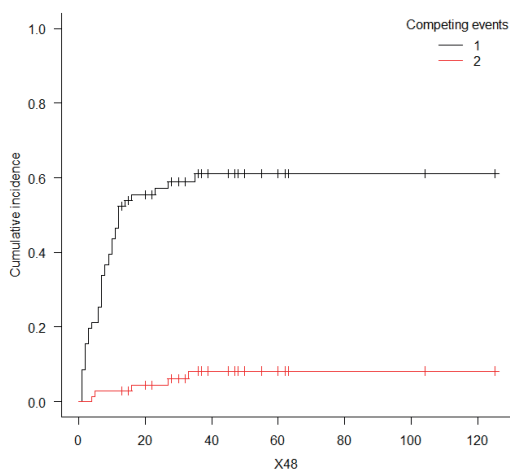


Рис. 7. Кумулятивный риск смерти от рецидива и смерти от других причин

Fig. 7. Cumulative risk of death from relapse and other causes

Обсуждение

Проанализированы результаты ВДПХТ с ауто-ТГСК в неселектированной когорте из 72 пациентов, включавшей в себя больных с неблагоприятным прогнозом заболевания. Полученные данные о 5-летней ОВ и БСВ (48 % и 35 % соответственно) близки к результатам терапии в когортах, включавших в себя пациентов с первичной резистентностью [9–11]. В рамках исследованной когорты больных помимо возраста пациента на момент заболевания и амплификации *MYCN* прогноз в значительной степени зависел от ответа на терапию. Влияние оказывают как степень ответа по RECIST и данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, так и сохранение минимального остаточного поражения КМ по данным проточной цитофлуориметрии. Сохраняется неблагоприятное прогностическое значение объема и локализации метастатического поражения, а также исходного уровня сывороточной NSE. Полученные данные

о факторах, связанных с риском рецидива, соответствуют результатам, полученным в крупной когорте пациентов HRNBL/SIOPEX [15]. В рамках упомянутой когорты роль прогностического фактора, отражающего агрессивность течения заболевания, выполняет уровень лактатдегидрогеназы на момент постановки диагноза. В качестве аналогичного маркера может использоваться сывороточный уровень NSE [16]. В исследованной нами когорте прогностически значимым пороговым значением был уровень сывороточной NSE > 100 нг/мл. В дальнейшем на основании описанных факторов возможно выделение пациентов группы ультравысокого риска, характеризующейся крайне неблагоприятным прогнозом. Следует отметить возрастные различия в распределении факторов риска. Так, в группе пациентов старше 5 лет на момент постановки диагноза крайне редко встречается амплификация *MYCN*, но сравнительно чаще наблюдается первичная резистентность. Учитывая биологическую гетерогенность заболевания [17], различное клиническое течение и ответ на терапию в разных возрастных группах, пациенты более старшего возраста могут требовать дифференцированного подхода к терапии [18].

Тактика лечения с выполнением ВДПХТ оказалась неэффективной у пациентов с рецидивом заболевания, исходно относившихся к группе высокого риска. По данным ретроспективного исследования группы ГРОН, долгосрочная ОВ при подобном подходе составляет около 15 %. В рамках исследованной когорты все больные, которым проводилась повторная ВДПХТ с ауто-ТГСК, умерли от прогрессирования заболевания. Отсутствие эффекта в рамках исследованной группы может объясняться ее небольшим размером и различиями в критериях стратификации по сравнению с группой пациентов, описанной в рамках ретроспективного исследования. Тем не менее, учитывая отсутствие очевидного преимущества повторной высокодозной консолидации перед низкодозной метронуемой терапией [19] и значительную токсичность ВДПХТ, этот подход у больных с рецидивом заболевания следует рассматривать с осторожностью.

Согласно полученным данным, использование СКПК в качестве источника трансплантата позволяет снизить сроки приживления и потенциальное число инфекционных осложнений. Тем не менее во всех случаях кроме одного произошло приживление трансплантата и продемонстрирована безопасность использования аутологичного КМ при условии контроля его потенциальной контаминации. Не наблюдалось различий в частоте рецидивов в зависимости от источника трансплантата. В случае развития рецидива не отмечалось характерного паттерна поражения [20]. Для контроля качества трансплантата использован метод проточной цитометрии. Его также можно использовать в рамках стадирования и стратификации пациентов на группы риска [21], хотя для этих задач потенциально более эффективны молекулярно-био-

логические методы [22, 23], не использовавшиеся в рамках исследованной когорты. Возможно сохранение определенной роли КМ в качестве дополнительного источника аутологичных ГСК в тех случаях, когда забор клеток не был выполнен своевременно.

Режим кондиционирования Bu-Me1 характеризовался приемлемой токсичностью. Зафиксирована низкая (3 %) частота веноокклюзионной болезни печени, значительно уступающая описанной в популяции из 75 пациентов, получавших терапию в рамках протоколов COG, в которой данное осложнение развилось у 31 % больных [24]. Это может объясняться различиями в индукционной терапии, возрастом и более поздними сроками приживления в исследованной когорте. Полученные данные близки к частоте веноокклюзионной болезни печени в близкой по возрастным характеристикам когорте пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга, получивших тот же режим кондиционирования [25]. Только 1 смерть непосредственно связана с токсичностью процедуры и еще в 1 случае смерть больного связана с последствиями геморрагического инсульта, произошедшего после восстановления показателей гемопоэза при значениях тромбоцитов более 20×10^9 . В остальных 2 случаях смерть пациентов связана с развитием инфекционных осложнений на этапе амбулаторного наблюдения и отсроченным развитием вторичного острого миелобластного лейкоза. По данным INRG известно, что риск развития вторичного злокачественного новообразования у получавших терапию пациентов с НБ в 17,5 раза выше, чем в общей популяции [26]. Учитывая также данные рандомизированного исследования SIOPEN, свидетельствующие о преимуществе режимов кондиционирования на основе бусульфана по сравнению с режимами кондиционирования на основе препаратов платины [27], можно рекомендовать данный режим в качестве одного из стандартов ВДПХТ. В качестве альтернативы бусульфану можно рассматривать треоосульфат, эффективность которого продемонстрирована в крупных когортах больных [11, 12]. К его преимуществам можно также отнести потенциально меньшую токсичность у пациентов, получивших терапию высокими дозами ^{131}I -МЙБГ

или лучевую терапию. Оценить общую токсичность сочетания данных факторов в рамках исследованной когорты невозможно в связи с небольшим числом пациентов, у которых на этапе перед ауто-ТГСК использовались данные методы терапии.

Сохраняется проблема пациентов с первичной резистентностью к терапии. Опыт использования терапии по схеме 5D/5D в рамках исследованной когорты не говорит об эффективности данной схемы терапии. Во всех случаях не наблюдалось значительного ответа, и все больные погибли в результате прогрессирования заболевания. Данный факт может объясняться малым размером исследованной группы и отличием исследованной когорты от описанной группы пациентов с ответом на терапию, в которой оптимальный эффект наблюдался при рецидиве на фоне поддерживающей терапии либо после лечения высокими дозами I-МЙБГ [28]. Возможная терапевтическая тактика у пациентов с остаточной МЙБГ-позитивной опухолью — использование терапии высокими дозами ^{131}I -МЙБГ. Данный подход продемонстрировал эффективность в отдельных когортах больных [29], но эти данные пока не получили подтверждения в рамках крупных рандомизированных исследований [10]. Потенциально эффективен подход с использованием специфических антител к GD2 [30]. К сожалению, данный метод терапии недоступен на территории России.

Заключение

Описанный опыт использования ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска в рамках одного трансплантационного центра свидетельствует об эффективности данного метода. Тем не менее необходимо улучшение взаимодействия между трансплантационным центром и клиниками, осуществляющими предшествующие этапы лечения, для обеспечения оптимальных сроков заготовки ГСК и выполнения ВДПХТ с ауто-ТГСК. Прогноз у пациентов с первичной резистентностью и рецидивом НБ остается неблагоприятным даже при ответе на терапию 2-й и 3-й линии. В данных группах больных необходимо использование дополнительных методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014;1:7–13. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliyev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. Onkopediatriya = Onkopediatics 2014;1:7–13. (In Russ.)].
2. Maris J., Hogarty M., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. Lancet 2007;369(9579):2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
3. Smith M.A., Alterkruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer 2014;120(16):2497–506. doi: 10.1002/cncr.28748.
4. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couanet D., Pearson A.D., Cohn S.L. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol 2015;33(27):3008–17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
5. Maris J. Recent Advances in Neuroblastoma. N Engl J Med 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
6. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V., Pearson A.D., Cohn S.L. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. Br J Cancer 2010;102(9):1319–26. doi: 10.1038/sj.bjc.6605621.
7. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldut A., Hero B., Ichihara T., Machin D., Mosseri V., Simon T., Garaventa A., Castel V., Matthay K.K.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol 2009;27(2):289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.

8. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
9. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925.
10. Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Simon T. Long-term outcome of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018;119(3):282–90. doi: 10.1038/s41416-018-0169-8.
11. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Андреев Е.С., Талыпов С.Р., Хисматуллина Р.Д., Шевцов Д.В., Скоробогатова Е.В., Киргизов К.И., Хачатрян Л.А., Рошин В.Ю., Ольшанская Ю.В., Осипова Е.Ю., Казакова А.Н., Терещенко Г.В., Щербakov А.П., Ликарь Ю.Н., Райкина Е.В., Феоктистова Е.В., Нечеснюк А.В., Грачев Н.С., Фомин Д.К., Масчан М.А., Варфоломеева С.Р. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии (специальный номер) 2018;88;тезис № 533. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Andreev E.S., Talypov S.R., Khismatullina R.D., Shevtsov D.V., Skorobogatova E.V., Kirgizov K.I., Khachatryan L.A., Roshchin V.Yu., Olshanskaya Yu.V., Osipova E.Yu., Kazakova A.N., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Lika Yu.N., Raikina E.V., Feoktistova E.V., Ncheshnyuk A.V., Grachev N.S., Fomin D.K., Maschan M.A., Varfolomeeva S.R. Results of treatment of patients with high-risk neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology (special number) 2018;88;abstr. 533. (In Russ.)].
12. Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Онкопедиатрия* 2017;4(2):131–40. doi: 10.15690/onco.v4i2.1707. [Khizhnikov A.V., Kazantsev A.P. Treatment of patients with high-risk neuroblastoma. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(2):131–40. (In Russ.)].
13. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.И. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия* 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E., Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Kirgizov K.I. The results of twenty years of experience in hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatriya* = *Pediatrics* 2011;90(4):12–6. (In Russ.)].
14. Corbacioglu S., Carreras E., Ansari M., Balduzzi A., Cesaro S., Dalle J.H., Dignan F., Gibson B., Guenger T., Gruhn B., Lankester A., Locatelli F., Pagliuca A., Peters C., Richardson P.G., Schulz A.S., Sedlacek P., Stein J., Sykora K.W., Toporski J., Trigos E., Vetteranta K., Wachowiak J., Wallhult E., Wynn R., Yaniv I., Yesilepek A., Mohty M., Bader P. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(2):138–45. doi: 10.1038/bmt.2017.161.
15. Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., Pasqualini C., Luksch R., Garaventa A., Canete A., Elliot M., Wiczorek A., Laureys G., Kogner P., Malis J., Ruud E., Beck-Popovic M., Schleiermacher G., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27363. doi: 10.1002/pbc.27363.
16. Georantzi K., Sköldenberg E.G., Stridsberg M., Kogner P., Jakobson A., Janson E.T., Christofferson R.H.B. Chromogranin A and neuron-specific enolase in neuroblastoma: Correlation to stage and prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2018;35(2):156–65. doi: 10.1080/08880018.2018.1464087.
17. Cheung N.K., Zhang J., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., Heguy A., Pappo A.S., Federico S., Dalton J., Cheung I.Y., Ding L., Fulton R., Wang J., Chen X., Becksfort J., Wu J., Billups C.A., Ellison D., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Dyer M.A.; St Jude Children's Research Hospital – Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012;307(10):1062–71. doi: 10.1001/jama.2012.228.
18. Suzuki M., Kushner B.H., Kramer K., Basu E.M., Roberts S.S., Hammond W.J., LaQuaglia M.P., Wolden S.L., Cheung N.V., Modak S. Treatment and outcome of adult-onset neuroblastoma. *Int J Cancer* 2018;143(5):1249–58. doi: 10.1002/ijc.31399.
19. Berthold F., Hömberg M., Proleskovskaya I., Mazanek P., Belogurova M., Ernst A., Sterba J. Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;37(5):308–19. doi: 10.1080/08880018.2017.1373314.
20. Kalra R., Zoger S., Kosovich M.S., Matthay K.K. Radiological case of the month. Miliary pulmonary neuroblastoma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(2):195–6.
21. Попов А.М., Шориков Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А., Друй А.Е., Солодовников А.Г., Савельев Л.И., Фечина Л.Г. Прогностическое значение определения поражения костного мозга у детей с нейробластомой методом проточной цитометрии. *Вопросы онкологии* 2014;60(4):470–6. [Popov A.M., Shorikov E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A., Drui A.E., Solodovnikov A.G., Saveliev L.I., Fechina L.G. The prognostic value of determining bone marrow damage in children with neuroblastoma by flow cytometry. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2014;60(4):470–6. (In Russ.)].
22. Попов А.М., Друй А.Е., Шориков Е.В., Цаур Г.А., Вержбицкая Т.Ю., Савельев Л.И., Фечина Л.Г. Сравнение результатов определения поражения костного мозга у детей с нейробластомой методами проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции. *Вопросы онкологии* 2015;61(5):767–73. [Popov A.M., Drui A.E., Shorikov E.V., Tsaur G.A., Verzhbitskaya T.Yu., Saveliev L.I., Fechina L.G. Comparison of bone marrow lesion in children with neuroblastoma using flow cytometry and polymerase chain reaction. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2015;61(5):767–73. (In Russ.)].
23. Drui A.E., Shorikov E.V., Tsaur G.A., Popov A.M., Zaychikov A.N., Tuponogov S.N., Saveliev L.I., Tytgat G.A.M., Fechina L.G. Prospective investigation of applicability and the prognostic significance of bone marrow involvement in patients with neuroblastoma detected by quantitative reverse transcription PCR. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27354. doi: 10.1002/pbc.27354.
24. Schechter T., Perez-Albuena E., Lin T.F., Irwin M.S., Essa M., Desari A.V., Frangoul H., Yanik G., Dupuis L.L., Jacobsohn D., Kletzel M., Ranalli M., Soni S., Seif A.E., Grupp S., Dvorak C.C. Veno-occlusive disease after high-dose busulfan-melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0298-y. [Epub ahead of print].
25. Abate M.E., Paoili A., Cammeli S., Cesari M., Longhi A., Palmerini E., Ferrari S., Carreta E., Picci P., Piscaglia F. Sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease after high-dose intravenous busulfan/melphalan conditioning therapy in high-risk Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(5):591–9. doi: 10.1038/s41409-017-0066-4.
26. Applebaum M.A., Vaksman Z., Lee S.M., Hungate E.A., Henderson T.O., London W.B., Pinto N., Volchenboum S.L., Park J.R., Naranjo A., Hero B., Pearson A.D., Stranger B.E., Cohn S.L., Diskin S.J. Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2017;72:177–85. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.022.
27. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Papadakis V., Laureys G., Malis J., Balwierz W., Ruud E., Kogner P., Schroeder H., de Lacerda A.F., Beck-Popovic M., Bician P., Garami M., Trahair T., Canete A., Ambros P.F., Holmes K., Gaze M., Schreier G., Garaventa A., Vassal G., Michon J., Valteau-Couanet D.; SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (YR-NBL1/SIOPEN): an international, randomized, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(4):500–14. doi: 10.1016/S1473-0455(17)30070-0.
28. Kushner B.H., Modak S., Kramer K., Basu E.M., Roberts S.S., Cheung N.K. 5-day/5-drug myeloablative outpatient regimen for resistant neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(5):642–5. doi: 10.1038/bmt.2012.202.
29. Yanik G.A., Villablanca J.G., Maris J.M., Weiss B., Groshen S., Marachelian A., Park J.R., Tsao-Wei D., Hawkins R., Shulkin B.L., Jackson H., Goodarzi F., Shimada H., Courtier J., Hutchinson R., Haas-Koga D., Hasenauer C.B., Czarnecki S., Katzenstein H.M., Matthay K.K. ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine with Intensive Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for High-Risk Neuroblastoma. A New Approach to Neuroblastoma Therapy (NANT) Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):673–81. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.008.
30. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Castel V., Shifra A., Laureys G., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., Ruud E., Schroeder H., Popovic M.B., Loibner H., Schreier G., Ambros P.F., Sarnacki S., Boterberg T., Lode H.N. Immunotherapy with anti-GD2 antibody ch4.18/CHO ± IL2 within the HR-NBL1/SIOPEN trial to improve outcome of high-risk neuroblastoma patients compared to historical controls. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1059. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10539.

Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Д.В. Шевцов, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова,
В.Ю. Рошин, Г.В. Терещенко, Ю.В. Ольшанская, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Денис Валерьевич Шевцов denis.shevtsov86@gmail.com

Введение. Нейробластома (НБ) — наиболее часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль у детей. Как правило, НБ локализуется в надпочечнике, забрюшинном пространстве и заднем средостении. Область головы и шеи относится к редким локализациям НБ, на долю которой приходится 2,6 % случаев, и наиболее часто встречается у детей в возрасте 0–3 лет. Локализация НБ в области шеи в большинстве наблюдений имеет благоприятный прогноз.

Материалы и методы. За период с сентября 2013 г. по сентябрь 2017 г. (48 мес) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получали лечение 8 пациентов с НБ в области шеи. Обследование, оценка распространенности процесса и стратификация на группы риска у всех больных проводились согласно рекомендациям протокола немецкой группы по лечению НБ NB-2004. В целях гистологической верификации диагноза и выявления неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров пациентам было выполнено хирургическое вмешательство. Всем больным проводилась риск-адаптированная терапия по протоколу NB-2004.

Результаты. Медиана возраста постановки диагноза составила 8,7 (1,2–34,1) мес. В нашей когорте пациентов в 87,5 % случаев диагноз был установлен на первом году жизни. В большинстве наблюдений имело место не только выявление опухолевых масс, но и другие симптомы заболевания. У 3 (37,5 %) пациентов установлена 2-я стадия, у 1 (12,5 %) больного — 3-я стадия, у 3 (37,5 %) пациентов — 4-я стадия заболевания и у 1 (12,5 %) больного — 4S стадия заболевания. При стратификации пациентов на группы риска в группу наблюдения и группу высокого риска стратифицировано по 3 (37,5 %) ребенка, 2 (25 %) больных — в группу промежуточного риска. У 3 (37,5 %) пациентов выявлены неблагоприятные цитогенетические аномалии. При оценке ответа на проводимую терапию у большинства больных констатирован полный и очень хороший частичный ответ. Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составили 75 ± 15 % и 50 ± 17 % соответственно. Медиана наблюдения — 43 (26–61) мес.

Обсуждение. НБ с локализацией первичной опухоли в области головы и шеи является благоприятной формой с точки зрения стадии заболевания и группы риска, однако следует отметить, что в нашей когорте пациентов у половины исследуемых отмечено развитие тех или иных неблагоприятных событий, что нашло отражение и в цифрах ОВ и БСВ. Более того, данная локализация диктует свои риски с точки зрения хирургического этапа лечения. Главной опасностью являются осложнения после оперативного лечения, связанные с анатомической близостью центральных артериовенозных стволов, черепных нервов и их вовлеченностью в опухолевый процесс. В случае развития жизнеугрожающих состояний (ЖУС) возможно применение низкоинтенсивных курсов полихимиотерапии.

Заключение. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показывает необходимость своевременной диагностики и начала лечения НБ с локализацией в области шеи. Выбор тактики ведения в пользу проведения только хирургического лечения возможен у больных группы наблюдения без развития ЖУС. Далеко не всегда локализация НБ в области шеи коррелирует с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: дети, нейробластома, онкология, область шеи, возраст, локализация, группа риска, химиотерапия, выживаемость, жизнеугрожающие состояния

Для цитирования: Шевцов Д.В., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Грачёв Н.С., Киргизов К.И., Муфтахова Г.М., Рошин В.Ю., Терещенко Г.В., Ольшанская Ю.В., Ликарь Ю.Н., Варфоломеева С.Р. Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):21–30.

Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

D.V. Shevtsov, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, N.S. Grachev, K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova,
V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, Yu.V. Olshanskaya, Yu.N. Likar, 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

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children. As a rule, NB is localized in the adrenal gland, retroperitoneal space and posterior mediastinum. The head and neck area belongs to the rare localization of NB, which accounts for 2.6 % of cases, and is most common in children aged 0–3 years. Localization of NB in the neck in most cases has a favorable prognosis.

Materials and methods. For the period from September 2013 to September 2017 (48 months) in the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology received treatment for 8 patients with NB in the neck. Examination,

assessment of the prevalence of the process and stratification into risk groups in all patients were carried out according to the recommendations of the protocol of the German group for the treatment of NB NB-2004. For the purpose of histological verification of the diagnosis and detection of unfavorable molecular genetic markers, patients underwent surgical intervention, performed risk-adapted therapy according to the NB-2004 protocol.

Results. The median age of diagnosis was 8.7 (1.2–34.1) months. In our cohort of patients in 87.5 % of cases, the diagnosis was made in the first year of life. In most cases, there was not only the identification of tumor masses, but also other symptoms of the disease. In 3 (37.5 %) patients the 2nd stage was established, in 1 (12.5 %) patient – the 3rd stage, in 3 (37.5 %) patients – the 4th stage and in 1 (12.5 %) patient – 4S stage of the disease. When stratifying patients into risk groups, in the observation group and the high-risk group was stratified by 3 (37.5 %) children and 2 (25 %) patients were classified as high-risk group. 3 (37.5 %) patients showed unfavorable cytogenetic abnormalities.

When evaluating the response to therapy in most patients, a complete and very good partial response was stated. Overall (OS) and event-free (EFS) survival rates were 75 ± 15 % and 50 ± 17 %, respectively. The median of observation is 43 (26–61) months.

Discussion. NB with the localization of the primary tumor in the head and neck area is a favorable form in terms of the stage of the disease and the risk group, however, it should be noted that in our patient cohort half of the subjects showed the development of certain adverse events, which was also reflected in the OS and EFS. Moreover, this localization dictates its risks from the point of view of the surgical stage of treatment. The main danger is complications after surgical treatment associated with the anatomical proximity of the central arteriovenous trunks, cranial nerves, and their involvement in the tumor process. In the case of the development of life threatening conditions (LTC), it is possible to use low-intensity chemotherapy courses.

Conclusion. NB with the localization of the primary tumor in the head and neck area is a favorable form in terms of the stage of the disease and the risk group, however, it should be noted that in our patient cohort half of the subjects showed the development of certain adverse events, which was also reflected in the OS and EFS. Moreover, this localization dictates its risks from the point of view of the surgical stage of treatment. The main danger is complications after surgical treatment associated with the anatomical proximity of the central arteriovenous trunks, cranial nerves, and their involvement in the tumor process. In the case of the development of life threatening conditions (LTC), it is possible to use low-intensity chemotherapy courses.

Key words: children, neuroblastoma, oncology, neck, age, localization, risk group, polychemotherapy, survival, life threatening conditions

For citation: Shevtsov D.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Grachev N.S., Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Roshchin V.Yu., Tereshchenko G.V., Olshanskaya Yu.V., Likar Yu.N., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):21–30.

Информация об авторах

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

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; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Н.С. Грачев: к.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

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>

Г.М. Муфтахова: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии, ученый секретарь Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: patmorf@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Г.В. Терешенко: к.м.н., заведующая отделением компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.tereshenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Ю.В. Олшанская: к.м.н., заведующая лабораторией цитогенетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением радиоизотопной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: likar2007@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Information about the authors

D.V. Shevtsov: 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: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Scientific 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, Deputy Director 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: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

N.S. Grachev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Deputy Director 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: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

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>

G.M. Muftakhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology, Scientific Secretary, 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: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: patmorf@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.tereshchenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Yu. V. Olshanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Cytogenetics Laboratory Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Yu. N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radioisotope Diagnostics and Positron Emission Tomography Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: likar2007@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

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, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Вклад авторов

Д.В. Шевцов: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Т.В. Шаманская: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных

Д.Ю. Качанов: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, сбор данных

Н.С. Грачёв: хирургическое сопровождение пациентов, включенных в исследование

К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

Г.М. Муфтахова: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

В.Ю. Рошин: гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолей пациентов, включенных в исследование

Г.В. Терещенко: подготовка визуализации пациентов, включенных в исследование

Ю.В. Ольшанская: цитогенетические исследования опухолей пациентов, включенных в исследование, кариотипирование

Ю.Н. Ликарь: радиоизотопная диагностика пациентов, включенных в исследование

С.Р. Варфоломеева: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

Authors' contributions

D.V. Shevtsov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

T.V. Shamanskaya: design of the article, the analysis of scientific material, data collection

D.Yu. Kachanov: scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis of the data, data collection

N.S. Grachev: surgical support of patients included in the study

K.I. Kirgizov: design development of the article, literary editing

G.M. Muftakhova: design development of the article, literary editing

V.Yu. Roshchin: histological and immunohistochemical studies of tumors of patients included in the study

G.V. Tereshchenko: conducting visualization studies of patients included in the study

Yu. V. Olshanskaya: cytogenetic studies of tumors of patients included in the study, karyotyping

Yu. N. Likar: radioisotope diagnosis of patients included in the study

S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis of the data

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) является эмбриональной опухолью симпатической нервной системы, это наиболее часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль у детей, на которую [1] приходится до 10 % общего числа случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в детском возрасте [2]. В свою очередь, по данным ряда исследователей, у детей первого года жизни НБ является самым частым видом ЗНО [3, 4]. Течение заболевания у детей этого возрастного периода варьирует от спонтанной регрессии опухоли до генерализованной прогрессии заболевания. Как правило, в данном возрасте встречаются благоприятные формы заболевания, однако наличие определенных молекулярно-генетических характеристик опухоли не является гарантией позитивного исхода заболевания [5]. При определении тактики терапии НБ у детей учитываются возраст, стадия заболевания, наличие неблагоприятных молекулярно-биологических маркеров, характер клинического течения заболевания, а также наличие жизнеугрожающих состояний (ЖУС).

Необходимо отметить, что гистологический тип опухоли определяется согласно критериям междуна-

родной классификации International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC), широко известной как система Шимада, в которую входят такие критерии, как оценка гистологических характеристик НБ (развитие стромы, степень дифференцировки, индекс митоз-кариорексис (МКИ). Согласно данной классификации, выделяют следующие виды заболевания: НБ (недифференцированный подтип, низкодифференцированный подтип, дифференцирующийся подтип), смешанная ганглионейробластома, нодулярная ганглионейробластома и доброкачественная ганглионейрома [6].

Одним из наиболее важных вопросов диагностики и лечения НБ наряду с гистологической картиной является локализация первичной опухоли. Как правило, она локализуется в надпочечнике, забрюшинном пространстве и заднем средостении. К редким локализациям относятся область шеи и область малого таза. В табл. 1 представлены варианты локализации первичной опухоли в зависимости от стадии заболевания.

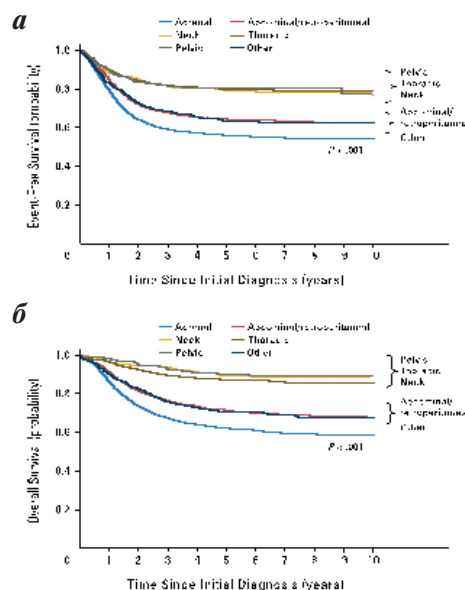
В структуре заболеваемости ЗНО у детей на долю первичной опухоли в области головы и шеи вне зависимости от гистологического вида приходится около

Таблица 1. Наиболее часто встречающаяся локализация первичной опухоли при НБ в зависимости от стадии заболевания (адаптировано из [7])**Table 1.** The most common localization of the primary tumor in neuroblastoma, depending on the stage of the disease (adapted from [7])

Локализация первичного очага Localization of the primary focus	1–3-я стадии, % Stage 1–3, %	4-я стадия, % Stage 4, %	4S стадия, % Stage 4S, %	Всего, % Total, %
Область шеи Neck area	3,9	0,7	2,6	2,6
Заднее средостение Posterior	19,5	8,4	12,2	14,7
Надпочечники Adrenal glands	41,4	62,3	63,8	51,3
Забрюшинное пространство (ганглии симпатического ствола) Retroperitoneal space (sympathetic ganglia)	33,2	23,0	17,8	27,9
Первично множественная локализация Primary multiple localization	1,8	2,9	1,0	2,1
Другие локализации Other localizations	0,2	0,1	0	0,2
Первичный очаг опухоли не установлен Primary tumor focus not established	0	2,5	2,6	1,2

12 % наблюдений. В свою очередь, на долю шейного отдела симпатического ствола только 2,6 % всех случаев НБ. По данным же М. Csanady et al., частота встречаемости данной локализации первичной опухоли при НБ не превышает 5 % и наиболее часто встречается у детей в возрасте 0–3 лет. Важно отметить, что наличие опухолевых клеток в области шеи может быть обусловлено не только локализацией первичной опухоли, но и метастатическим поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи при 4-й стадии заболевания [8–12].

Формирование представления о первичной локализации процесса крайне важно, так как, по данным Международной группы по изучению НБ (International Neuroblastoma Risk Group, INRG), имеются различия в 5-летней выживаемости пациентов в зависимости от локализации первичного очага. Показано, что при локализации в области шеи как общая (ОВ), так и бессобытийная (БСВ) выживаемость выше (рис. 1). Такие результаты обусловлены в первую очередь благоприятными молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Так, по данным К.Т. Vo et al., из 229 пациентов с НБ в области шеи лишь у 44 (20 %) была установлена 4-я стадия заболевания. Амплификация гена *MYCN* и вовсе имела место у 4 (2 %) больных. Делеция 1p обнаружена у 5 (11 %) пациентов [14].

**Рис. 1.** БСВ (а) и ОВ (б) пациентов с НБ в зависимости от локализации первичной опухоли [13]**Fig. 1.** Event-free (a) and overall (b) survival of patients with neuroblastoma depending on the location of the primary tumor [13]

Анализ результатов лечения пациентов с НБ, локализованной в области шеи, небольшой. Так, S. Alvi et al. описали 6 случаев заболевания, из которых лишь в 1 (14 %) наблюдении имела место 4-я стадия заболевания [4]. S. Sajid et al. опубликовали данные о 9 пациентах с НБ в области шеи, у всех больных имела место локализованная форма заболевания и отсутствовала амплификация гена *MYCN* [14].

Дифференциальный диагноз НБ области шеи должен проводиться с доброкачественными новообразованиями, врожденными пороками развития шейного отдела позвоночника, инфекционными процессами (абсцесс, лимфаденит), другими ЗНО (рабдоидная опухоль, саркома мягких тканей) и неопухолевыми заболеваниями [15, 16].

Одной из главных проблем ведения пациентов с НБ шеи является сама локализация опухолевого процесса, а именно непосредственная близость опухолевых масс к жизненно важным структурам, таким как магистральные сосуды, крупные нервные стволы, а также к спинномозговому каналу. Такое расположение, порой, становится препятствием для проведения не только радикальной операции, но и частичной резекции опухоли, а в некоторых случаях оставляет возможность исключительно для проведения биопсии. Одним из важнейших показателей степени хирургических рисков при данной локализации опухолевого процесса является оценка по критериям IDFR (image-defined risk factors), которые позволяют рассчитать риск развития хирургических осложнений у пациентов с НБ различной локализации и включают оценку вовлечения сосудистых структур, объем распространения опухоли в спинномозговой канал и другие факторы, на основании данных визуализации [17].

Целью исследования явился анализ собственного опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по лечению пациентов с НБ с локализацией в области шеи.

Материалы и методы

За период с сентября 2013 г. по сентябрь 2017 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получали лечение 8 пациентов с НБ в области шеи. Всем больным обследование, оценка распространенности процесса, стратификация на группы риска и терапия проводились согласно рекомендациям модифицированного протокола немецкой группы по лечению НБ NB-2004, утвержденного ученым советом Центра [18]. В рамках первичного обследования всем пациентам выполнялись лабораторные исследования (определение уровня нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы, ферритина) и визуализационные методы обследования (ультразвуковое исследование первичного очага опухоли, компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ). Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МЙБГ) проведена 7 (87,5 %) пациентам, 1 (12,5 %) больному данное обследование не выполнялось ввиду тяжести общего состояния при поступлении. Пяти (62,5 %) пациентам проведена сцинтиграфия с технецием в целях выявления метастатического поражения костей скелета при подозрении на него. Всем больным выполнялась костномозговая пункция из 4 точек. В целях гистологической верификации диагноза 5 (62,5 %) пациентам проводилась биопсия первичной опухоли, 2 (25 %) — оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли и 1 (12,5 %) ребенку — биопсия метастатического очага. Всем больным после гистологического подтверждения диагноза выполнялось цитогенетическое исследование ткани опухоли в целях выявления молекулярно-биологических маркеров опухоли (амплификация гена *MYCN* и делеция короткого плеча хромосомы 1 (del1p)). Стадия заболевания определялась по Международной оценке распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS). Всем пациентам проводилась противоопухолевая терапия согласно модифицированному протоколу NB-2004.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2. Медиана возраста постановки диагноза составила 8,7 (1,2–34,1) мес. В 7 (87,5 %) случаях диагноз был установлен на первом году жизни. Девочки заболевали несколько чаще (соотношение мальчики:девочки составило 0,6:1).

Анализ клинической картины заболевания не показал превалирование его бессимптомного течения. В 6 (75 %) случаях из 8 были отмечены те или иные симптомы на момент постановки диагноза НБ. Во всех наблюдениях симптомы заболевания были связаны с нарушением симпатической иннервации

орбиты и глазного яблока (синдром Бернара–Горнера — 4 (66,6 %), птоз верхнего века — 2 (33,3 %)). У 1 пациента клиника птоза сочеталась с развитием эпидуральной компрессии.

У 2 (25 %) больных с бессимптомным течением опухоль обнаружена родителями самостоятельно. Следует отметить, что у 1 (12,5 %) пациента из нашей когорты отмечалось первично-множественное распространение опухоли.

Анализ тяжести состояния на момент постановки диагноза показал, что лишь у 2 (25 %) больных присутствовали ЖУС, которые были обусловлены сдавлением трахеи и компрессией спинного мозга (рис. 2, 3).

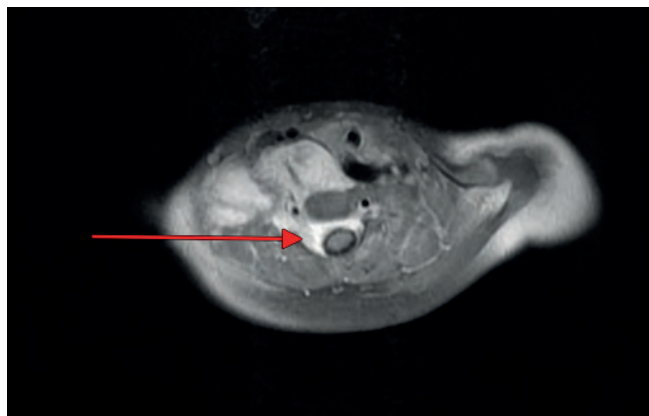


Рис. 2. Эпидуральная компрессия на уровне C3-Th3 (МРТ с контрастом), аксиальные срезы

Fig. 2. Epidural compression at C3-Th3 level (MRI with contrast), axial sections



Рис. 3. Эпидуральная компрессия на уровне C3-Th3 (МРТ с контрастом), сагиттальные срезы

Fig. 3. Epidural compression at C3-Th3 level (MRI with contrast), sagittal sections

После проведения необходимого лабораторного и инструментального обследования всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в целях гистологической верификации диагноза:

Таблица. 2. Характеристики пациентов с НБ в области шеи, включенных в исследование (собственные данные)

Table 2. Characteristics of patients with neuroblastoma in the neck area included in the study (own data)

№	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы <i>Age at the time of diagnosis, months</i>	Гистология + МКИ <i>Histology + MKI</i>	Стадия по INSS <i>INSS Stage</i>	Группа риска <i>Risk group</i>	Наличие ЖУС на момент постановки диагноза <i>Presence of life-threatening symptoms at the time of diagnosis</i>	Наличие, локализация метастазов <i>Presence, localization of metastases</i>	Методика постановки диагноза <i>Method of diagnosis</i>
1	1,2	Недифференцированная НБ, < 2 % <i>Undifferentiated neuroblastoma, < 2 %</i>	2B	Группа наблюдения <i>Observation group</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary tumor</i>
2	8,8	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4	Группа промежуточного риска <i>Intermediate risk group</i>	Нет <i>No</i>	Костный мозг (КМ), отдаленные ЛУ <i>Bone marrow, distant lymph nodes</i>	Гистология метастатического очага <i>Histology of the metastatic focus</i>
3	7,0	Недифференцированная НБ, > 4 % <i>Undifferentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	2B	Группа высокого риска <i>High risk group</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary tumor</i>
4	9,6	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4	Группа высокого риска <i>High risk group</i>	Да, сдавление трахеи <i>Yes, trachea compression</i>	Легкие/плевра <i>Lungs/pleura</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
5	8,6	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4S	Группа наблюдения <i>Observation group</i>	Нет <i>No</i>	КМ <i>Bone marrow</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
6	6,1	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4	Группа промежуточного риска <i>Intermediate risk group</i>	Нет <i>No</i>	Кости скелета, КМ, отдаленные ЛУ <i>Skeleton bones, bone marrow, distant lymph nodes</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
7	34,1	Низкодифференцированная НБ, > 2 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 2 %</i>	2B	Группа высокого риска <i>High risk group</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
8	11,8	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	3-я, первично-множественная локализация <i>Stage 3, primary multiple localization</i>	Группа наблюдения <i>Observation group</i>	Эпидуральная компрессия на уровне C3-Th3 <i>Epidural compression at C3-Th3 level</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>

Таблица. 2. Характеристики пациентов с НБ в области шеи, включенных в исследование (собственные данные)

Table 2. Characteristics of patients with neuroblastoma in the neck area included in the study (own data)

Первые симптомы/ клинические синдромы <i>First symptoms/clinical syndromes</i>	Наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров <i>Presence of unfavorable cytogenetic markers</i>	МЙБГ-статус при инициальной диагностике <i>MIBG-status with initial diagnostics</i>	Объем терапии <i>Scope of therapy</i>	Ответ на терапию <i>Response to therapy</i>	Статус на момент написания статьи, длительность наблю- дения (мес) <i>Status at the time of writing, duration of observation (months)</i>
Визуально, образо- вание на шее <i>Visually, neoplasm of the neck</i>	Нет <i>No</i>	Негативный <i>Negative</i>	Удаление опухоли, радикаль- ная операция <i>Removal of the tumor, radical surgery</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (61,2) <i>Alive without disease (61.2)</i>
Синдром Горнера, с 4 месяцев при- пухлость в области шеи <i>Horner's syndrome, from 4 months of age swelling in the neck</i>	Нет <i>No</i>	Позитивный <i>Positive</i>	Расширенная биопсия, 10 кур- сов полихимиотерапии (ПХТ), 13-цис-Ретиноевая кислота (13-цис-РК) <i>Extended biopsy, 10 courses of polychemotherapy, 13-cis-Retinoic acid</i>	Очень хороший частичный ответ <i>Very good partial response</i>	Жив без признаков заболевания (55,4) <i>Alive without disease (55.4)</i>
Синдром Горнера <i>Horner's syndrome</i>	Амплификация <i>MYCN</i> ; <i>LOH/del1p</i> <i>MYCN</i> amplification; <i>LOH/del1p</i>	Позитивный <i>Positive</i>	6 курсов ПХТ, ауто-ТГСК, 13-цис-РК, циторедуктивная операция <i>6 courses of polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, 13-cis-Retinoic acid, cytoreductive surgery</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Рецидив (10,1) Смерть (11,2) <i>Relapse (10.1) Death (11.2)</i>
Птоз, изменение зрачка <i>Ptosis, pupil change</i>	Амплификация <i>MYCN</i> ; <i>LOH/del1p</i> <i>MYCN</i> amplification; <i>LOH/del1p</i>	Исследование не проводилось <i>Study was not conducted</i>	Биопсия образования + 4 курса ПХТ <i>Neoplasm biopsy + 4 courses of polychemotherapy</i>	Прогрессия <i>Progression</i>	Прогрессия (1,6) Смерть (3,4) <i>Progression (1.6) Death (3.4)</i>
Увеличение шей- ных ЛУ, синдром Горнера <i>Enlarged cervical lymph nodes, Horner's syndrome</i>	Нет <i>No</i>	Негативный <i>Negative</i>	Биопсия образования + 2 курса ПХТ <i>Neoplasm biopsy + 2 courses of polychemotherapy</i>	Очень хороший частичный ответ <i>Very good partial response</i>	Жив без признаков заболевания (41,3) <i>Alive without disease (41.3)</i>
Птоз, образование на шее <i>Ptosis, neoplasm of the neck</i>	Нет <i>No</i>	Позитивный <i>Positive</i>	Циторедуктивная операция + удаление подчелюстного ЛУ + 10 курсов ПХТ, 13-цис-РК <i>Cytoreductive surgery + removal of the submandibular lymph node + 10 courses of polychemotherapy, 13-cis-Retinoic acid</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (28,9) <i>Alive without disease (28.9)</i>
Синдром Горнера, после удара головой <i>Horner's syndrome, after hitting his head</i>	Амплификация <i>MYCN</i> ; <i>LOH/del1p</i> <i>MYCN</i> amplification; <i>LOH/del1p</i>	Позитивный <i>Positive</i>	6 курсов ПХТ, ауто-ТГСК, 13-цис-РК, радикальная операция + биопсия подче- люстного ЛУ <i>6 courses of polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, 13-cis- Retinoic acid, radical surgery + submandibular lymph node biopsy</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Рецидив (26,0), жив <i>Relapse (26.0), alive</i>
Образование на шее <i>Neoplasm of the neck</i>	Нет <i>No</i>	Позитивный <i>Positive</i>	Биопсия, 2 курса ПХТ <i>Biopsy, 2 courses of polychemotherapy</i>	Стабилизация <i>Stabilization</i>	Прогрессия, жив (13,6) <i>Progression, alive (13.6)</i>

5 (62,5 %) больным из 8 – биопсия первичной опухоли, 2 (25 %) из 8 – радикальное удаление опухоли и 1 (12,5 %) ребенку – биопсия ЛУ. В 6 (75 %) случаях установлена НБ низкодифференцированного подтипа. Всем пациентам проведено цитогенетическое исследование ткани опухоли и у 3 (37,5 %) больных из 8 выявлены неблагоприятные молекулярно-генетические маркеры. Во всех случаях обнаружено сочетание амплификации гена *MYCN* и делеции 1p.

В нашей когорте пациентов у 3 (37,5 %) установлена 2-я стадия, у 1 (12,5 %) – 3-я стадия, у 3 (37,5 %) детей – 4-я стадия заболевания и у 1 (12,5 %) больного – 4S стадия заболевания. При стратификации пациентов на группы риска в группу наблюдения и группу высокого риска отнесены по 3 (37,5 %) пациента, 2 (25 %) больных стратифицированы в группу промежуточного риска. Необходимо отметить, что у 4 (50,0 %) пациентов были обнаружены отдаленные метастазы опухоли.

Противоопухолевая терапия проводилась пациентам в соответствии с рекомендациями протокола NB-2004. Следует отметить, что в нашем исследовании 2 (66,6 %) из 3 пациентов группы наблюдения проведено 2 курса ПХТ и лишь у 1 (33,3%) больного лечение ограничилось проведением только хирургического этапа в объеме удаления опухоли. Два (25 %) ребенка получили терапию для группы промежуточного риска, 3 (37,5 %) – для пациентов группы высокого риска. Трех (37,5 %) больным проводились повторные оперативные вмешательства в целях удаления образования, во всех случаях после биопсии на этапе диагностики.

При оценке эффективности на проводимую терапию у 4 (50 %) пациентов отмечен полный ответ, у 2 (25 %) – очень хороший частичный ответ. Живы без развития неблагоприятных событий 4 (50 %) больных.

Неблагоприятные события отмечены у 4 (50 %) пациентов, из которых у 1 (25 %) отмечено прогрессирование на этапе ПХТ, у 1 – рецидив после достижения полного ответа на терапию. Оба пациента представляли группу высокого риска с наличием неблагоприятных цитогенетических характеристик опухоли и погибли вскоре после развития событий. Двое других больных живы после констатации прогрессирования и рецидива заболевания.

Медиана наблюдения составила 43 (26–61) мес. Показатели ОВ и БСВ представлены на рис. 4, они составили более 70 % и 50 % соответственно.

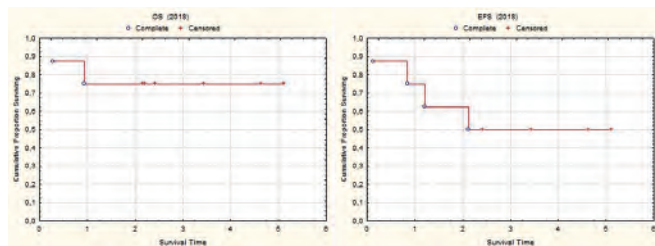


Рис. 4. Показатели ОВ и БСВ

Fig. 4. Indicators of overall survival and event-free survival

Обсуждение

В зависимости от описанных выше особенностей, таких как гистологический тип, возраст манифестации основного заболевания, распространенность опухолевого процесса, наличие отдаленных метастазов, цитогенетические аномалии, НБ имеет самое различное течение и прогноз. Локализация первичной опухоли является важной характеристикой в оценке возможности применения и эффективности того или иного метода лечения [13].

Наиболее часто источником НБ в области шеи является верхний шейный ганглий симпатического ствола, который находится позади внутренней сонной артерии [14]. С точки зрения эпидемиологических данных эта локализация является довольно редкой [4, 9–11], что влечет за собой высокую вероятность ошибки в постановке диагноза на этапе оценки клинических симптомов и проведения первичного обследования. Клиническая картина при НБ области шеи богата своим разнообразием и не имеет высокоспецифических признаков. Клинически на первый план выходят как сама опухоль, часто пальпируемая в области шеи [10] (рис. 5–8), так и симптомы, обусловленные сдавлением крупных вен и артерий, проходящих в данной анатомической области, трахеи, пищевода, черепных нервов, симпатического ствола опухолевыми массами. Одним из наиболее опасных для жизни является нарушение акта дыхания, аспирация жидкости и пищи при нарушении глотания [19]. В статье T. Okazaki et al. у 12 из 16 пациентов с НБ области шеи были выявлены те или иные проблемы со стороны дыхательной системы (стридор, диспноэ) [20]. S. Alvi описал клинический случай потери голоса у больного с НБ в области шеи, обусловленный параличом голосовых связок вследствие агрессивного воздействия на них опухолевых масс [4].

Высокоспецифичным симптомом для НБ в области шеи является синдром Бернара–Горнера, который представляет собой целый комплекс, включающий птоз, миоз, патологию сфинктера зрачка, энофтальм, дисгидроз [8], по данным T. Okazaki, он встречается в 43,7 % случаев [19]. Эти данные были подтверждены и в ряде других исследований [10, 21]. В нашей когорте пациентов синдром Бернара–Горнера выявлен у 4 (50 %) из 8 пациентов, что вполне коррелирует с международными данными.

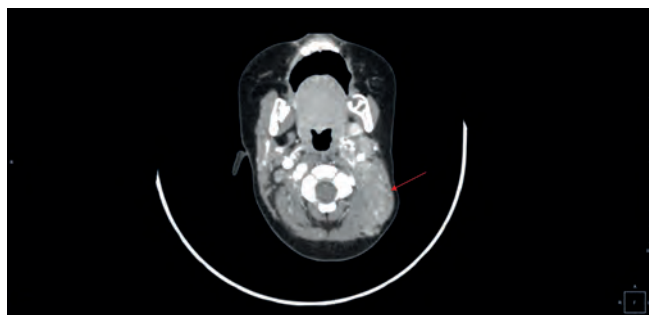


Рис. 5. Опухолевые массы с поражением шейных ЛУ (мультиспиральная КТ с контрастом), сагиттальные срезы

Fig. 5. Tumor masses with lesions of the cervical lymph nodes (multispiral computed tomography with contrast), sagittal sections



Рис. 6. Опухолевые массы с поражением шейных ЛУ и распространением на надключичную область (фронтальные срезы)

Fig. 6. Tumor masses with damage to the cervical lymph nodes and spread to the supraclavicular region (frontal sections)

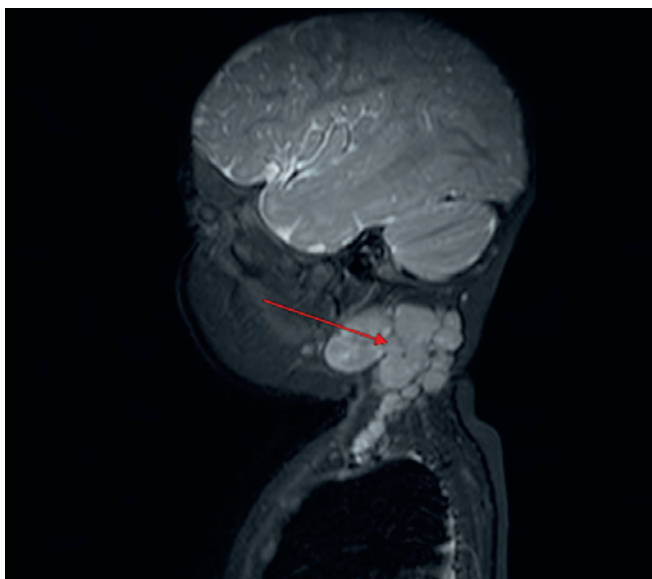


Рис. 7. Опухолевые массы в области шеи (сагиттальные срезы)

Fig. 7. Tumor masses in the neck (sagittal sections)



Рис. 8. Опухолевые массы в области шеи (фронтальные срезы)

Fig. 8. Tumor masses in the neck (frontal sections)

Другими клиническими признаками НБ шеи являются нарушения глотания и патология со стороны дыхательной системы, что обуславливает необходимость онкологической настороженности у врачей-педиатров. Одним из грозных ЖУС при НБ шеи служит интраспинальное распространение опухоли, его следствие — эпидуральная компрессия с развитием характерной неврологической симптоматики.

По данным мировой литературы, метастатическая форма НБ шеи и неблагоприятные молекулярно-генетические маркеры опухоли встречаются крайне редко. Чаще всего преобладают локализованные формы заболевания [4, 9, 13, 21]. При этом стоит отметить работу французских ученых, по данным которой из 225 пациентов с локализованной формой НБ, вне зависимости от локализации первичного очага, лишь у 22 (10 %) обнаружена амплификация гена *MYCN* [22]. В нашей когорте больных у 37,5 % были обнаружены неблагоприятные цитогенетические аномалии и у всех пациентов отмечено развитие неблагоприятных событий за период наблюдения. Данный факт подтверждает всю важность определения цитогенетического профиля НБ вне зависимости от распространенности опухолевого процесса. Несмотря на данные мировой литературы, приведенные выше, согласно которым в случае развития НБ в области шеи в целом можно говорить о благоприятном прогнозе, могут иметь место случаи неудач в лечении и гибели пациентов.

Тем не менее в случае стратификации больного в группу наблюдения ввиду большого количества тяжелых осложнений химиотерапии методом выбора для пациентов с НБ в области шеи часто является хирургическое лечение в объеме радикального удаления опухоли. Таким образом, главную опасность для больных данной группы представляют хирургические риски, а также осложнения после оперативного лечения, связанные, в первую очередь, с анатомической близостью центральных артериовенозных стволов, черепных нервов и их вовлеченностью в опухолевый процесс [7], вследствие чего необходимо с особой внимательностью подойти к планированию объема и техники выполнения оперативного вмешательства. Возможно применение современных шкал оценки хирургических рисков, таких как шкала IDFR. Внедрение современных подходов к планированию хирургического вмешательства по данным визуализации требует высокой степени вовлеченности врачей-радиологов, владеющих соответствующими навыками. Однако в случае развития ЖУС возможно применение комбинированного лечения с низкоинтенсивными курсами ПХТ и оценкой ответа после каждого курса по данным КТ и МРТ. В случае купирования ЖУС при локализованных формах заболевания рекомендовано динамическое наблюдение.

Заключение

Опыт НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показывает необходимость индивидуализированного подхода в рамках риск-адаптированной терапии в случае развития НБ в области шеи. Необходимым условием

достижения успеха является своевременная диагностика и определение тактики ведения пациента мультидисциплинарной командой, включая врача-детского онколога, невролога, офтальмолога, рентгенолога и детского хирурга со специализацией в области хирургии головы-шеи, с учетом клинической картины заболевания. Для адекватной стратификации пациентов в группы риска требуется определение цитогенетического профиля опухоли. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся литературные данные, мировой опыт лечения пациентов с НБ шеи, в нашей когорте согласно цифрам ОВ и БСВ у значительного

числа больных имело место весьма неблагоприятное течение болезни. Это является неопровержимым доказательством необходимости проведения всего спектра диагностических мероприятий с привлечением специалистов различных дисциплин и организации коллаборативного подхода ведения пациентов с НБ шеи в целях реализации всех возможных терапевтических опций. Следует подчеркнуть, что выбор тактики ведения в пользу проведения только хирургического лечения, без проведения ПХТ, возможен лишь у больных группы наблюдения без неблагоприятных молекулярно-генетических факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ward E., DeSantis C., Robbins A., Betsy K., Ahmedin J. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
- Bénard J.L., Raguénez G., Kauffmann A., Valent A., Ripoché H., Joulin V., Job B., Danglot G., Cantais S., Robert T., Terrier-Lacombe M.J., Chassevent A., Koscielny S., Fischer M., Berthold F., Lipinski M., Tursz T., Dessen P., Lazar V., Valteau-Couanet D. MYCN-non-amplified metastatic neuroblastoma with good prognosis and spontaneous regression: a molecular portrait of stage 4S. *Mol Oncol* 2008;2(3):261–71. doi: 10.1016/j.molonc.2008.07.002.
- Ahmed A.A., Zhang L., Reddivalla N., Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(3):165–85. doi: 10.1080/08880018.2017.1330375.
- Alvi S., Karadaghy O., Manalang M., Weatherly R. Clinical manifestations of neuroblastoma with head and neck involvement in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;97:157–62. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.013.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2014;13(2):63–8. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Stage 4S neuroblastoma (literature review). *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology* 2014;13(2):63–8. (In Russ.).]
- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., Stram D.O., Gerbing R.B., Lukens J.N., Matthay K.K., Castleberry R.P. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 1999;86(2):364–72. PMID: 10421273.
- Cheung N.-K.V., Cohn S.L. (eds.). *Neuroblastoma*. Springer, 2005. 300 p. doi: 10.1007/b137762.
- Choi D.K., Schmidt M.L. Chemotherapy in Children with Head and Neck Cancers: Perspectives and Review of Current Therapies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016;28(1):127–38. doi: 10.1016/j.coms.2015.08.004.
- Csanády M., Vass G., Bartyik K., Majoros V., Rovó L. Multidisciplinary management of cervical neuroblastoma in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(12):2103–6. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.09.015.
- Haddad M., Triglia J.M., Helardot P., Couanet D., Gauthier F., Neuenschwander S., Bourlière B., Bergeron C., Munzer C., Rubie H., Guys J.M.; French Society of Pediatric Oncology. Localized cervical neuroblastoma: prevention of surgical complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(12):1361–7. PMID: 14643482.
- Frank D.K., Ramaswamy G., Tavin E., Moscatello A.L. Poorly differentiated pediatric head and neck neuroblastoma: a diagnostic dilemma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;33(2):103–11. PMID: 7499043.
- 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.
- Qureshi S.S., Kembhavi S., Ramadwar M., Chinnaswamy G., Laskar S., Talole S., Desai S., Khanna N., Vora T., Kurkure P. Outcome and morbidity of surgical resection of primary cervical and cervicothoracic neuroblastoma in children: a comparative analysis. *Pediatr Surg Int* 2014;30(3):267–73. doi: 10.1007/s00383-013-3431-4.
- Vo K.T., Matthay K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero., Ambros P.F., Nakagawara A., Miniati D., Wheeler K., Pearson A.D., Cohn S.L., DuBois S.G. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3169–76. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621.
- Cardesa-Salzman T.M., Mora-Graupera J., Claret G., Agut T. Congenital cervical neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):785–7. doi: 10.1002/pbc.20190.
- Brown R.E., Harave S. Diagnostic imaging of benign and malignant neck masses in children—a pictorial review. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6(5):591–604. doi: 10.21037/qims.2016.10.10.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- NB-2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma/Berthold F. (principal investigator) https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e7671/download7673/NB_2004_1.00_komprimiert_ger.pdf.
- Moukheiber A.K., Nicollas R., Roman S., Coze C., Triglia J.M. Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;60(2):155–61.
- Okazaki T., Ohshita M., Furukawa M., Ikeda K., Ozaki Y., Lane G.J., Yamataka A. Retropharyngeal neuroblastoma in a neonate: case report and literature review. *Pediatr Surg Int* 2007;23(10):1023–6. doi:10.1007/s00383-007-1990-y.
- Abramson S.J., Berdon W.E., Ruzal-Shapiro C., Stolar C., Garvin J. Cervical neuroblastoma in eleven infants – a tumor with favorable prognosis. Clinical and radiologic (US, CT, MRI) findings. *Pediatr Radiol* 1993;23(4):253–7. PMID: 8414748.
- Rubie H., Hartmann O., Michon J., Frappaz D., Coze C., Chastagner P., Baranzelli M.C., Plantaz D., Avet-Loiseau H., Benard J., Delattre O., Favrot M., Peyroulet M.C., Thyss A., Perel Y., Bergeron C., Courbon-Collet B., Vannier J.P., Lemerle J., Sommelet D. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. *Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol* 1997;15(3):1171–82. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.1171.

Анализ донор-ассоциированных факторов при неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями

Н.В. Сидорова¹, К.И. Киргизов^{1,2}, А.С. Слинин², Е.А. Пристанскова¹, В.В. Константинова¹,
А.Е. Буря¹, М.И. Персианцева², О.Л. Благонравова¹, 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 «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Наталья Валерьевна Сидорова valerevna25@mail.ru

Выбор оптимального донора при отсутствии HLA-совместимого родственника, а также анализ рисков трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) крайне актуален, в особенности у пациентов с незлокачественными заболеваниями. В статье выполнен анализ 99 аллогенных ТГСК от неродственных доноров в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. В анализ были включены пациенты с приобретенными и врожденными формами незлокачественных заболеваний. Выбор оптимального неродственного донора при отсутствии совместимого родственного донора, а также анализ рисков проведения терапии требует изучения факторов, влияющих на результат лечения у данной группы пациентов. Было показано, что уровень 2-летней общей выживаемости (ОВ) составил 74 % (стандартное отклонение $\pm 4,7$ %). При этом клинические проявления острой реакции «трансплантат против хозяина» I–IV степени зарегистрированы у 67 % ($n = 66$) больных, а тяжелые формы III–IV степени – у 13 % ($n = 13$) детей. Хроническая форма реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) наблюдалась у 29 % ($n = 29$) пациентов. При изучении факторов, связанных с донором, было обнаружено негативное влияние различий по системе HLA на частоту развития хрРТПХ – у (9/10) HLA-несовместимого донора она была выше на 29 % ($p = 0,019$). Увеличение возраста донора на каждые 10 лет последовательно снижает ОВ на 9–11 % ($p = 0,117$), однако ОВ с донором старше 46 лет составила 100 % ($n = 7$). Не было обнаружено влияния на ОВ следующих по совместимости с реципиентом факторов: по полу, группе крови, серостатус по цитомегаловирусу (ЦМВ). Отмечено, что сочетание ЦМВ-позитивного серостатуса донора и негативного статуса реципиента увеличивает риск отторжения трансплантата до 50 % в сравнении с другими вариантами ЦМВ-серостатуса ($p = 0,001$). В целом была отмечена возможность выполнения ТГСК от неродственного донора для пациентов с незлокачественными заболеваниями и возможные пути подбора оптимального донора.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор, незлокачественные заболевания, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Сидорова Н.В., Киргизов К.И., Слинин А.С., Пристанскова Е.А., Константинова В.В., Буря А.Е., Персианцева М.И., Благонравова О.Л., Скоробогатова Е.В. Анализ донор-ассоциированных факторов при неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):31–9.

Analysis of donor-associated factors in unrelated transplantations of hematopoietic stem cells in children with non-malignant diseases

N.V. Sidorova¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, A.S. Slinin², E.A. Pristanskova¹, V.V. Konstantinova¹,
A.E. Burya¹, M.I. Persiantseva², O.L. Blagonravova¹, 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 Prosp., Moscow, 117997, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The choice of the optimal donor in the absence of an HLA-compatible relative, as well as the analysis of the risks of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is extremely important, especially in patients with non-cancerous diseases. The article analyzes 99 allogeneic HSCTs from unrelated donors in the bone marrow transplantation department of the Russian Children's Clinical Hospital. The analysis included patients with acquired and congenital forms of non-malignant diseases. The choice of an optimal unrelated donor in the absence of a compatible relative donor, as well as an analysis of the risks of treatment, requires studying the factors that influence the outcome of treatment in this group of patients. It was shown that the level of 2-year overall survival (OS) was 74 % (standard deviation ± 4.7 %). At the same time, clinical manifestations of the acute graft versus host disease of grade I–IV were recorded in 67 % ($n = 66$) of patients, and severe forms of grade III–IV in 13 % ($n = 13$) of children. Chronic graft versus host disease (chGVHD) was observed in 29 % ($n = 29$) patients. When studying the factors associated with the donor, it was found that the differences in the HLA system have a negative effect on the incidence of chGVHD; in a (9/10) HLA-incompatible donor, it was 29 % higher ($p = 0.019$). Increasing the age of the donor for every 10

years consistently reduces the OS by 9–11 % ($p = 0.117$), however, the OS with a donor over 46 years old was 100 % ($n = 7$). No effect on the agents with respect to the following factors with respect to the recipient was found: by sex, blood group, serostatus for cytomegalovirus (CMV). It was noted that the combination of CMV-positive serostatus of the donor and the negative status of the recipient increases the risk of transplant rejection up to 50 % in comparison with other variants of CMV serostatus ($p = 0.001$). In general, the possibility of performing HSCT from an unrelated donor for patients with non-malignant diseases and possible ways of selecting the optimal donor was noted.

Key words: transplantation of hematopoietic stem cells, unrelated donor, non-malignant diseases, graft versus host disease

For citation: Sidorova N.V., Kirgizov K.I., Slinin A.S., Pristanskova E.A., Konstantinova V.V., Burya A.E., Persiantseva M.I., Blagonravova O.L., Skorobogatova E.V. Analysis of donor-associated factors in unrelated transplantations of hematopoietic stem cells in children with non-malignant diseases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):31–9.

Информация об авторах

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>
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>
А.С. Слинин: научный сотрудник отдела исследований лимфопролиферативных заболеваний НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alekseislinin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
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>
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>
М.И. Персианцева: научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: persiantseva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4496-1156>
О.Л. Благодарова: врач клинической лабораторной диагностики отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
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

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>
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>
A.S. Slinin: Researcher Department for Research on Lymphoproliferative Diseases Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alekseislinin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
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: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
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>
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>
M.I. Persiantseva: Researcher Department for Optimization of Treatment and Prevention of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: persiantseva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4496-1156>
O.L. Blagonravova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnosis of the 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: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
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

Н.В. Сидорова: сбор материала и анализ полученных данных, статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
К.И. Киргизов: сбор материала и анализ полученных данных, написание текста рукописи, литературное редактирование
А.С. Слинин: сбор материала и анализ полученных данных, статистическая обработка
Е.А. Пристанкова: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование
В.В. Константинова: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование
А.Е. Буря: сбор материала и анализ полученных данных
М.И. Персианцева: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование
О.Л. Благодарова: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование
Е.В. Скоробогатова: сбор материала и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.V. Sidorova: 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, composing a resume
K.I. Kirgizov: collecting material and analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, literary editing
A.S. Slinin: collecting material and analyzing the data obtained, statistical processing
E.A. Pristanskova: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing
V.V. Konstantinova: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing
A.E. Burya: collecting material and analyzing the data obtained

M.I. Persiantseva: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing

O.L. Blagonravova: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing

E.V. Skorobogatova: collecting material and analyzing the data obtained, review of publications on the topic 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.

Актуальность

В последние годы отмечается рост числа пациентов детского возраста с различными формами незлокачественной патологии, которые могут быть излечены путем проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Этот метод успешно используется в качестве радикальной терапии у пациентов с тяжелыми формами апластической анемии, врожденными депрессиями кроветворения (В-талассемия, анемия Фанкони, конгинетальный дискератоз и др.), первичными иммунодефицитами (ПИД), врожденными ферментопатиями, аутоиммунными и другими заболеваниями [1–4]. В 2016 г. в базе данных Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга среди 16 507 аллогенных трансплантаций 2 459 было проведено пациентам с незлокачественными заболеваниями [5], что в целом отражает современную тенденцию роста числа подобных операций. На сегодняшний день уровень общей выживаемости (ОВ) после проведенной алло-ТГСК у таких пациентов достигает, по разным данным, 76–83 % [1, 3, 6, 7]. Ключевыми вопросами при определении показаний к ТГСК у пациентов с фатальными формами незлокачественных заболеваний в настоящее время являются наличие и выбор донора. Вероятность выявления полностью HLA-совместимого родственного донора составляет от 10 до 30 % [4, 8–11]. Если родственный донор отсутствует, то рассматривается вопрос о верификации альтернативного донора. Он может быть найден с вероятностью 65–85 % [12–15]. Многочисленные исследования по изучению факторов, влияющих на результаты неродственных трансплантаций, говорят о существенном улучшении результатов алло-ТГСК от неродственных доноров, и теперь они могут быть сопоставимы с трансплантациями от HLA-идентичных сиблингов [16, 17]. Кроме HLA-соответствия в паре донор–реципиент влияние на результаты лечения оказывают факторы, связанные с донором и трансплантатом: источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), клеточный состав трансплантата, возраст донора, групповая и половая принадлежность, серостатус по цитомегаловирусу (ЦМВ) [5, 9]. Чаще всего их совокупность помогает определить оптимального неродственного донора при наличии в регистре нескольких полностью HLA-идентичных и дополнительно выявить трансплантат-ассоциированные риски. Также успех терапии зависит и от других значимых факторов, какими являются режим кондиционирования, базисная профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ),

сопроводительная терапия, статус основного заболевания и клинические особенности его течения [2, 10–12, 18]. Отличительной особенностью проведения алло-ТГСК для терапии незлокачественных заболеваний служит тот факт, что при данной патологии не наблюдается позитивного влияния РТПХ на снижение частоты развития рецидива заболевания (отсутствие эффекта «трансплантат против опухоли»). Отсутствие такого положительного влияния РТПХ позволяет нам более широко использовать различные схемы медикаментозной профилактики и терапии данного осложнения, чтобы добиться максимального снижения летальности у пациентов. Также отмечено, что для коррекции многих врожденных и приобретенных незлокачественных патологий бывает достаточно достижения устойчивого смешанного химеризма [13, 14].

Таким образом, целью исследования явился анализ факторов, связанных с неродственным донором, которые оказывают влияние на исход ТГСК у детей с незлокачественными заболеваниями.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ алло-ТГСК с использованием неманипулированных ГСК от неродственных доноров, которые проводились в период с мая 2003 г. по декабрь 2017 г. на базе отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. В анализ включены 99 алло-ТГСК от неродственных доноров у детей с приобретенными или врожденными заболеваниями незлокачественного характера. Всем пациентам определены показания к алло-ТГСК от неродственного донора, учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора. Поиск подходящего донора осуществлялся в российском и международных регистрах соответственно протоколу Европейской федерации иммуногенетики (European Federation for Immunogenetics, EFI) [19]. Средний возраст больных на момент проведения трансплантации составил 5,8 года (от 8 месяцев до 17 лет). Из них 41 трансплантация проведена пациентам женского пола, а 58 – мужского пола. Впервые были проведены 93 алло-ТГСК, 6 трансплантаций выполнены повторно. Учитывая широкий спектр незлокачественных заболеваний, при которых показано проведение алло-ТГСК, нозологическая структура исследования состояла из 6 подгрупп: 1-я – приобретенная апластическая анемия, 34 пациента; 2-я – ПИД (хроническая гранулематозная болезнь, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Неймеген, тяжелая комбинированная

иммунная недостаточность), 13 детей; 3-я — врожденные нейродегенеративные синдромы (мукополисахаридоз 1-го типа — синдром Гурлер, X-сцепленная аденолейкодистрофия, митохондриальная лейкодистрофия), 27 детей; 4-я — наследственные депрессии кроветворения (конгенитальный дискератоз, анемия Фанкони), 15 детей; 5-я — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГФЛГЦ), 4 пациента; 6-я — другие редкие заболевания (остеопетроз, оптикомиелит Девика, врожденная тромбоцитопения), 6 детей. Степень HLA-соответствия между реципиентом и донором включала 2 основные группы: 82 неродственных трансплантации от полностью совместимого донора по 10 из 10 аллелям, и 17 от неполностью совместимого неродственного донора по 1 аллелю либо антигену. Учитывая возраст донора на момент получения трансплантата, мы выделили несколько возрастных групп: доноры 18–25; 26–35; 36–45 и 46 лет и старше. Также при анализе результатов лечения учитывались данные о половом различии в паре донор–реципиент, различия по системе АВ0 и ЦМВ-серостатусу. Источником ГСК в 80 случаях был костный мозг (КМ); в 19 случаях — мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) периферические ГСК (табл. 1). Регистрация клеточного состава трансплантата включала подсчет общего количества трансплантированных нуклеаров — от 1,3 до 22,9 (медиана — 8,03 тыс/мкл), числа CD34⁺-клеток на 1 кг массы реципиента — от 1,37 до 70 (медиана — $7,6 \times 10^6$). Выбор режима кондиционирования зависел от конкретной нозологии, либо клинической ситуации. Группа миелоаблативных протоколов (МАС) включала режимы с треосульфаном (Трео) — 24 ТГСК либо бусульфаном (Bu) — 21 ТГСК в качестве основного агента. В некоторых случаях в терапию включали дополнительные миелоаблативные агенты: мелфалан (Mel) или тиотепу (Thio). Остальные пациенты получили кондиционирование со сниженной токсичностью (RIC) — 21 ТГСК либо иммуноаблативный протокол (IA) — 33 ТГСК (рис. 1). Базисная профилактика РТПХ включала комбинации циклоспорина А (CsA) или такролимуса (Tacro) с другими препаратами, такими как метотрексат (Mtx), микофенолата мофетил или мофетиловая кислота (MMF). Комбинация Tacro/Mtx применялась в 39 алло-ТГСК, в 40 — Tacro/MMF, у 1 пациента схема Tacro/Mtx + MMF, режим CsA/Mtx использовался в 6 алло-ТГСК, CsA/Mtx + MMF — в 8 и CsA/MMF — в 4 (рис. 2). Анализ уровня общей выживаемости (ОВ) описан с использованием метода Каплана–Майера. ОВ оценивалась с момента проведения трансплантации до даты выполнения анализа 01.05.2018 или до даты смерти. χ^2 и тест log-rank применялись для оценки достоверности различий. Статистически значимым считались различия при $p < 0,05$. Определение тяжести течения оРТПХ выполнено в соответствии с классификацией Н. Glucksberg, учитывая ретроспективный характер исследования [20]. Степень токсичности проводимой терапии оценивалась по шкале токсичности (Common toxicity criteria NCIC).

Таблица 1. Характеристики пациентов и доноров

Table 1. Characteristics of patient and donor

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	%
Диагноз (n = 99) Diagnosis (n = 99)		
приобретенная апластическая анемия acquired aplastic anemia	34	34
ПИД primary immunodeficiency	13	13
врожденные нейродегенеративные синдромы congenital neurodegenerative syndromes	27	27
наследственные депрессии кроветворения hereditary depression of hematopoiesis	15	15
ГФЛГЦ hemophagocytic lymphohistiocytosis	4	4
другие редкие заболевания other rare diseases	6	6
Пол (n = 99) Gender (n = 99)		
мальчики boys	58	59
девочки girls	41	41
Источник ГСК (n = 99) Source of hematopoietic stem cells (n = 99)		
КМ bone marrow	80	81
мобилизованные Г-КСФ периферические стволовые клетки peripheral stem cell mobilization with granulocyte colony-stimulating factor	19	19
Степень HLA-соответствия в паре донор–реципиент (n = 99) The degree of HLA compliance in the donor–recipient pair (n = 99)		
полностью HLA-совместимые (10/10) fully HLA compliant (10/10)	82	83
неполностью HLA-совместимые (9/10) incomplete HLA compliant (9/10)	17	17
Совместимость по системе АВ0 (n = 98) Compatibility on the АВ0 system (n = 98)		
одногруппные single-group	40	41
малая несовместимость minor incompatibility	31	32
большая несовместимость big incompatibility	18	18
смешанная несовместимость mixed incompatibility	9	9
ЦМВ-серостатус (донор/реципиент) (n = 87) CMV serostatus (donor/recipient) (n = 87)		
–/–	14	16
+/+	32	37
+/–	8	9
–/+	33	38
Половое различие (донор/реципиент) (n = 98) Sexual difference (donor/recipient) (n = 98)		
муж/муж male/male	39	40
жен/жен female/female	17	17
муж/жен male/female	24	25
жен/муж female/male	18	18
Возраст донора, лет (n = 65) Donor age, years (n = 65)		
18–25	16	25
26–35	27	42
36–45	15	23
46 и старше 46 and older	7	11

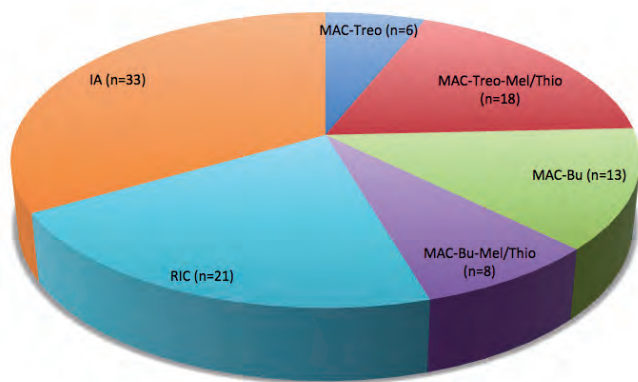


Рис. 1. Режимы кондиционирования при неродственных алло-ТГСК (n = 99)

Fig. 1. Conditioning modes for unrelated allo-HSCT (n = 99)

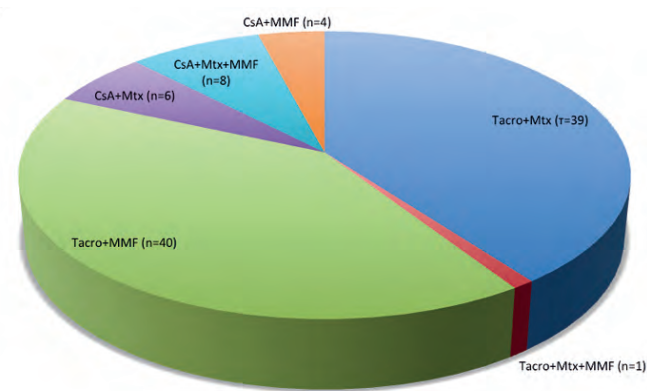


Рис. 2. Режимы базисной профилактики РТПХ

Fig. 2. Modes of basic prevention of graft versus host disease

Результаты

Анализ неродственных трансплантаций у детей с неонкогематологическими заболеваниями показал уровень 2-летней ОВ в общей группе 74 % (n = 99) со стандартным отклонением (СО) $\pm 4,7$ % (рис. 3). Длительность наблюдения включенных в исследование пациентов составила от 5 до 176 мес, медиана – 88,5 мес. В среднем восстановление лейкоцитарного гемопоэза регистрировалось на +18-й день в диапазоне от +7-го до +40-го дня. Первичное неприживление трансплантата было зафиксировано у 2 пациентов, в 1-м случае у больного из группы врожденных нейродегенеративных синдромов, во 2-м – у ребенка с ГФЛГЦ. Оба случая первичного неприживления трансплантата закончились летальным исходом по причине тяжелых инфекционных осложнений. Регистрация потери функции трансплантата отмечалась после 8 проведенных трансплантаций в сроки от 2 до 18 мес: после 3 алло-ТГСК у детей с апластической анемией, 3 алло-ТГСК из группы нейродегенеративных синдромов, 2 алло-ТГСК при врожденных депрессиях кроветворения. Из них 1 пациент умер от прогрессии основного заболевания, 2-й – от тяжелых инфекционных осложнений. Остальным 6 больным были успешно проведены повторные трансплантации, в настоящий момент они живы. Клинические проявления оРТПХ I–IV степени зарегистрированы

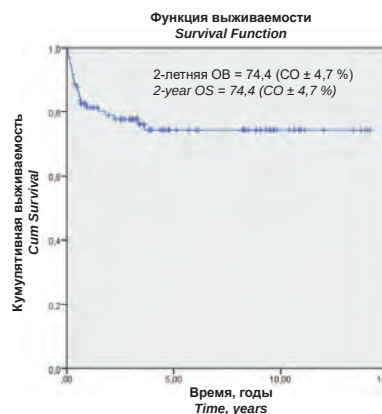


Рис. 3. Уровень ОВ пациентов с незлокачественной патологией

Fig. 3. Level of OS of patients with non-malignant pathology

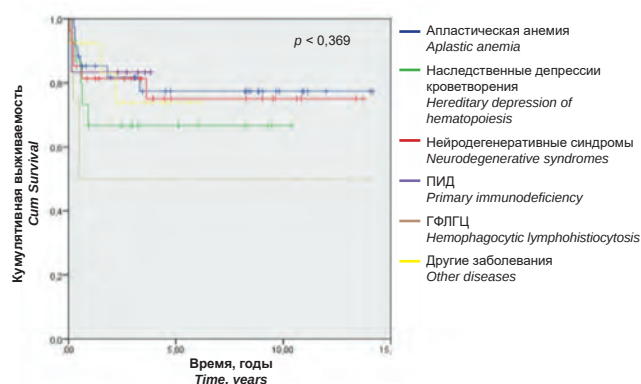


Рис. 4. Уровень ОВ в зависимости от нозологической группы

Fig. 4. Level of OS depending on the nosological group

у 67 % (n = 66) пациентов, тяжелые формы оРТПХ III–IV степени – у 13 % (n = 13) детей. Хроническая форма РТПХ (хрРТПХ) наблюдалась у 29 % (n = 29) больных. Уровень 2-летней ОВ в зависимости от нозологической группы показал лучшие результаты у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, апластическими анемиями и группой редких нозологий, куда были включены остеопетроз, оптикомиелит и врожденная тромбоцитопения: 78 % (СО $\pm 9,2$ %), n = 21; 77 % (СО $\pm 7,7$ %), n = 27 и 83 % (СО $\pm 15,2$ %), n = 5 соответственно; p = 0,369 (рис. 4).

Оценка риска развития оРТПХ I–IV степени, тяжелых форм оРТПХ, хрРТПХ в зависимости от нозологии показала отсутствие достоверно значимого влияния диагноза заболевания на данные осложнения (p = 0,356; p = 0,669; p = 0,344 соответственно). Отсутствие достоверно значимых различий при сравнении результатов алло-ТГСК при неонкогематологических нозологиях позволило объединить их в общую группу для нашего исследования (табл. 2). Также мы оценили влияние степени НЛА-соответствия в паре донор–реципиент на результаты трансплантаций у детей с незлокачественными заболеваниями (рис. 5). По нашим данным, частота развития хрРТПХ оказалась выше в группе с неполностью НЛА-идентичным донором. Так, частота регистрации хрРТПХ при доно-

Таблица 2. Результаты неродственных алло-ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями

Table 2. Results of unrelated allo-HSCT in patients with non-malignant diseases

Диагноз Diagnosis	2-летняя ОВ 2-year OS	Log-rank, p	РТПХ I–IV степени Graft versus host disease, grades I–IV	РТПХ III–IV степени Graft versus host dis- ease, grades III–IV	хрРТПХ Chronic graft versus host disease
Апластическая анемия — 34 % (n = 34) <i>Aplastic anemia</i>	77 % (CO ± 7,7 %; n = 27)	0,369	68 % (n = 23)	12 % (n = 4)	41 % (n = 14)
ПИД — 13 % (n = 13) <i>Primary immunodeficiency</i>	74 % (CO ± 13,1 %; n = 10)		69 % (n = 9)	23 % (n = 3)	31 % (n = 4)
Нейрометаболические синдромы — 27 % (n = 27) <i>Neurometabolic syndromes</i>	78 % (CO ± 9,2 %; n = 21)		63 % (n = 17)	15 % (n = 4)	23 % (n = 7)
Врожденные депрессии кроветворения — 15 % (n = 15) <i>Hereditary depression of hematopoiesis</i>	67 % (CO ± 12,2 %; n = 10)		73 % (n = 11)	7 % (n = 1)	20 % (n = 3)
ГФЛГЦ — 4 % (n = 4) <i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>	50 % (CO ± 25 %; n = 2)		100 % (n = 4)	25 % (n = 1)	25 % (n = 1)
Другие заболевания — 6 % (n = 6) <i>Other diseases</i>	83 % (CO ± 15,2 %; n = 5)		33 % (n = 2)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)
Chi-Square, p			0,356	0,669	0,344

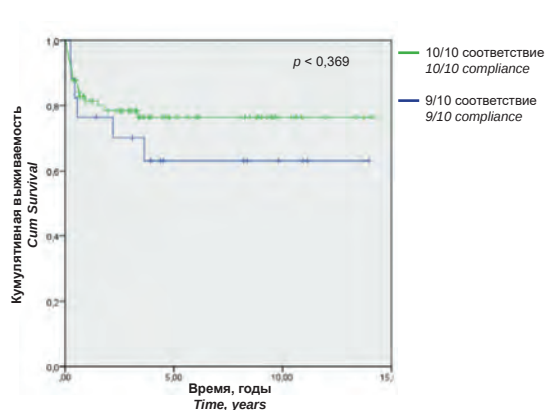


Рис. 5. Уровень ОВ в зависимости от степени HLA-соответствия
Fig. 5. OS rate depending on the degree of HLA compliance

рах 10/10 и 9/10 была 24 % (n = 20) и 53 % (n = 9) соответственно; $p = 0,019$ (табл. 3). В остальном результаты трансплантаций от неполностью совместимого донора могут быть сопоставимы с алло-ТГСК от донора 10/10. При анализе влияния таких факторов, как возраст донора, пол, совместимость по системе АВ0, ЦМВ-серостатус в паре донор–реципиент на 2-летнюю ОВ пациентов, мы не обнаружили в результатах достоверно значимого различия (табл. 4). Однако отмечено увеличение частоты отторжения в ситуации когда ЦМВ-негативный реципиент получает трансплантат от ЦМВ-позитивного донора — 50 % ($p = 0,001$). Учитывая, что отторжение в большинстве случаев регистрировалось в поздние сроки, а далее в терапии применялись другие опции для излечения пациента, то на показатели 2-летней ОВ данный фактор не повлиял. Также достоверно значимым оказалось влияние женского пола донора при алло-ТГСК реципиенту мужского пола на частоту первичного непрививления трансплантата — 11 %

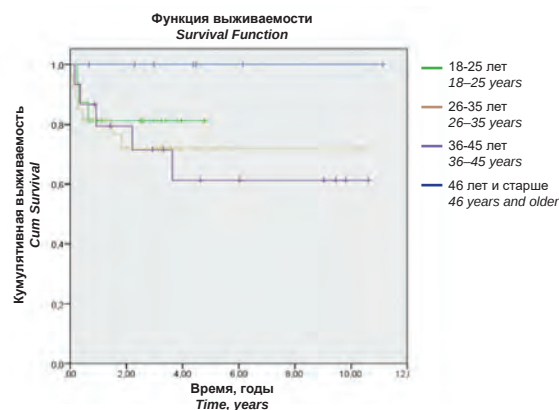


Рис. 6. Уровень ОВ в зависимости от возраста донора
Fig. 6. OS rate depending on the age of the donor

($p = 0,028$). При анализе влияния возраста донора на результаты терапии мы обнаружили снижение 2-летней ОВ последовательно на 9–11 % при увеличении возраста донора на 10 лет: в группе 18–25 лет — 81 % (CO ± 9,8 %; n = 13), в группе 26–35 лет — 72 % (CO ± 9,2 %; n = 20), в группе 36–45 лет — 61 % (CO ± 14,1 %; n = 10) и в группе 46 лет и старше — 100 %; n = 7; $p = 0,117$ (табл. 5, рис. 6).

Обсуждение

Проведенный нами анализ результатов алло-ТГСК от неродственных доноров показал, что степень HLA-соответствия в паре донор–реципиент достоверно влияет на результаты лечения у детей с незлокачественными заболеваниями, что в целом отражает данные других исследований [4, 8–11, 21–23]. При выполнении ТГСК от неполностью совместимого донора значительно повышается риск развития хрРТПХ при отсутствии достоверно значимого снижения 2-летней ОВ.

Таблица 3. Результаты неродственных алло-ТГСК в зависимости от степени HLA-соответствия в паре донор–реципиент

Table 3. Results unrelated allo-HSCT depending on the degree of HLA compliance

Показатель Parameter	2-летняя ОВ 2-year OS	Log-rank, p	РТПХ I–IV степени Graft versus host disease, grades I–IV	РТПХ III–IV степени Graft versus host disease, grades III–IV	День восстановления гемопоеза Hematopoiesis recovery day	Неприживление/ отторжение Non-accommodation/ rejection	хрРТПХ Chronic graft versus host disease
10/10 (n = 82)	76 % (CO ± 5 %; n = 64)	0,347	66 % (n = 54)	12 % (n = 10)	+18	11 % (n = 2/7)	24 % (n = 20)
9/10 (n = 17)	63 % (CO ± 12,1 %; n = 11)		70 % (n = 12)	18 % (n = 3)	+18	6 % (n = 0/1)	53 % (n = 9)
Chi-Square, p			0,706	0,545		0,515/0,715	0,019

Таблица 4. Результаты неродственных алло-ТГСК с учетом различных донор-ассоциированных факторов

Table 4. Results of unrelated allo-HSCT taking into account various donor-associated factors

Показатель <i>Parameter</i>	Количество наблюдений, <i>n</i> <i>Number of observa- tions</i>	OB <i>OS</i>	Неприживание/ отторжение <i>Non-accommodation/ rejection</i>	Chi-Square, <i>p</i>
Совместимость по системе АВ0 (n = 98) <i>Comratibility on the АВ0 system (n = 98)</i>				
однотруппные <i>single-group</i>	40	75 % (n = 30)	10 % (n = 1/3)	0,575/0,448
малая несовместимость <i>minor incompatibility</i>	31	84 % (n = 26)	13 % (n = 0/4)	
большая несовместимость <i>big incompatibility</i>	18	66 % (n = 12)	6 % (n = 1/0)	
смешанная несовместимость <i>mixed incompatibility</i>	9	78 % (n = 2)	10 % (n = 0/1)	
ЦМВ-серостатус (донор/реципиент) (n = 87) <i>CMV serostatus (donor/recipient) (n = 87)</i>				
—/—	14	71 % (n = 10)	7 % (n = 0/1)	0,647/0,001
+/+	32	84 % (n = 27)	6 % (n = 0/2)	
+/-	8	88 % (n = 7)	50 % (n = 0/4)	
-/+	33	73 % (n = 24)	3 % (n = 1/0)	
Половое различие (донор/реципиент) (n = 98) <i>Sexual difference (donor/recipient) (n = 98)</i>				
муж/муж <i>male/male</i>	39	77 % (n = 30)	10 % (n = 0/4)	0,028/0,547
жен/жен <i>female/female</i>	17	71 % (n = 12)	12 % (n = 0/2)	
муж/жен <i>male/female</i>	24	75 % (n = 18)	8 % (n = 0/2)	
жен/муж <i>female/male</i>	18	83 % (n = 15)	11 % (n = 2/0)	

Таблица 5. Результаты неродственных алло-ТГСК в зависимости от возраста донора

Table 5. Results of unrelated allo-HSCT depending on the age of the donor

Показатель Parameter	Количество наблюдений, n Number of obser- vations, n	2-летняя ОВ 2-year OS	Log-rank, p	oРТПХ I–IV степени Acute graft versus host disease, grades I–IV	oРТПХ III–IV степени Acute graft ver- sus host disease, grades III–IV	хрРТПХ Chronic graft versus host disease	Неприживление/ отторжение Non-accommodation/ rejection
Возраст, годы (n = 65) Age, years (n = 65)							
18–25	16	81 % (CO ± 9,8 %; n = 13)	0,117	50 % (n = 8)	13 % (n = 2)	13 % (n = 2)	12 % (n = 0/2)
26–35	27	72 % (CO ± 9,2 %; n = 20)		48 % (n = 13)	19 % (n = 5)	22 % (n = 6)	19 % (n = 1/2)
36–45	15	61 % (CO ± 14,1 %; n = 10)		87 % (n = 13)	7 % (n = 1)	33 % (n = 5)	6 % (n = 0/1)
46 и старше 46 and older	7	100 % (n = 7)		57 % (n = 4)	n = 0	14 % (n = 1)	n = 0
Chi-Square, p				0,087	0,495	0,525	0,699/0,770

Кроме того, мы не нашли подтверждения существенного влияния на уровень 2-летней ОВ таких факторов, как возраст донора, его группа крови, пол или ЦМВ-серостатус. Возраст донора, различия по системе АВ0 с реципиентом также не оказали достоверного влияния на частоту неприживления и отторжения трансплантата. Развитие таких трансплантат-ассоциированных осложнений, как оРТПХ I–IV степени и хрРТПХ не связаны ни с возрастом донора, ни с диагнозом реципиента. Тем не менее отмечено повышение риска отторжения трансплантата при алло-ТГСК ЦМВ-негативному пациенту от ЦМВ-позитивного донора и повышение риска первичного неприживления при алло-ТГСК от донора женского пола реципиенту мужского пола. Данные результаты совпадают с опубликованными ранее исследованиями о влиянии минорных антигенов гистосовместимости на результаты алло-ТГСК и находят подтверждение в нашем анализе группы пациентов с незлокачественной патологией в возрасте младше 18 лет [24, 25].

Полученные данные о влиянии донор-ассоциированных факторов на результаты алло-ТГСК отличаются от результатов некоторых других исследований [26–29]. При анализе данных публикаций, в том числе мультицентровых исследований, мы отметили отлич-

ную от нашей выборки пациентов, а также нозологическую структуру исследования и протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ.

Высокий уровень 2-летней ОВ в группе с донором старше 46 лет требует дальнейшего детального изучения при увеличении совокупной когорты больных с незлокачественной патологией. Хотя данные показатели ОВ и оказались недостоверными, при возрастании числа выборки пациентов, включенных в исследование, полученные результаты могут приобрести клиническую значимость.

Заключение

Принимая во внимание данные, полученные нами при анализе влияния факторов, связанных с донором, на результаты терапии и сравнении их с международными исследованиями, можно сделать вывод о том, что проведение алло-ТГСК от неродственного донора является хорошей опцией для терапии детей с фатальными формами незлокачественных заболеваний при условии отсутствия полностью совместимого родственного донора. Выводы данного исследования могут быть использованы для совершенствования выбора оптимального альтернативного донора с учетом вероятных трансплантат-ассоциированных рисков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sevilla J., Fernández-Plaza S., Diaz M.A., Madero L.; Paediatric Disease Working Party of the EBMT. Hematopoietic transplantation for bone marrow failure syndromes and thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 Suppl 1:S17–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1704838.
- Storb R., Blume K.G., O'Donnell M.R., Chauncey T., Forman S.J., Deeg H.J., Hu W.W., Appelbaum F.R., Doney K., Flowers M.E., Sanders J., Leisenring W. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantation: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(1):39–44. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11215697.
- Zhou J., Fu Y.W., Liang L.J., Wang Q., Han L.J., Zu Y.L., Zhang Y., Zhu X.H., Yu F.K., Fang B.J., Wei X.D., Song Y.P. A comparative study of unrelated donor and matched-sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2016;55(12):927–31. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.004.
- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(2):28–42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
- Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R., Dufour C., Kruger N., Kuball J., Lankester A., Montoto S., Nagler A., Snowden J.A., Styczynski J., Mohty M.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2018, Mar 14.
- Slatter M.A., Boztug H., Pötschger U., Sykora K.W., Lankester A., Yaniv I., Sedlacek P., Glogova E., Vey P., Gennery A.R., Peters C.; EBMT Inborn Errors and Paediatric Diseases Working Parties. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(12):1536–41. doi: 10.1038/bmt.2015.171.
- Faraci M., Giardino S., Bagnasco F., Morreale G., Terranova M.P., Di Martino D., Lanino E. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital disorders: A single-center experience. *Pediatr Transplant* 2017;21(6). doi: 10.1111/petr.12997.
- Sebastian Schäfer H., Finke J. Mismatched unrelated alternative donors for hematological malignancies. *Semin Hematol* 2016;53(2):77–81. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.009.
- Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачёва А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Витришчак А.А., Паина О.В., Петрова А.Л., Певцов Д.Э., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(2):68–74. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74. [Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., Golovacheva A.A., Kuzmich E.V., Kucher M.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Vitrishchak A.A., Paina O.V., Petrova A.L., Pevtsov D.E., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
- Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Falkenburg J.H., Farge-Bancel D., Gennery A., Halter J., Kröger N., Lanza F., Marsh J., Mohty M., Sureda A., Velardi A., Madrigal A.; European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(6):744–50. doi: 10.1038/bmt.2014.55.
- Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(2):210–9. doi: 10.1038/bmt.2012.54.

12. Foeken L.M., Green A., Hurley C.K., Marry E., Wiegand T., Oudshoorn M.; Donor Registries Working Group of the World Marrow Donor Association (WMDA). Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(5):811–8. doi: 10.1038/bmt.2010.9.
13. Andreani M., Testi M., Lucarelli G. Mixed chimerism in haemoglobinopathies: from risk of graft rejection to immune tolerance. *Tissue Antigens* 2014;83(3):137–46. doi: 10.1111/tan.12313.
14. Krishnamurti L., Kharbanda S., Biernacki M.A., Zhang W., Baker K.S., Wagner J.E., Wu C.J. Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1270–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.016.
15. Petz L.D., Gragert L. Cord Blood: Biology, Transplantation, Banking, and Regulation. The underutilization of cord blood transplantation: extent of the problem, causes, and methods improvement. Vol. 1. AABB Press; 2011. Pp. 557–84.
16. Horwitz M.E., Barrett A.J., Brown M.R., Carter C.S., Childs R., Gallin J.I., Holland S.M., Linton G.F., Miller J.A., Leitman S.F., Read E.J., Malech H.L. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344(12):881–8. doi: 10.1056/NEJM200103223441203.
17. Segal B.H., Veys P., Malech H., Cowan M.J. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1 Suppl):S123–S131. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.09.008.
18. Arranz R., Conde E., Rodriguez-Salvanes F., Pajuelo F.J., Cabrera R., Sanz M.A., Petit J., Bueno J., Maldonado J., Odriozola J., Conde J.G., Brunet S., Carreras E., Iriondo A., Fernández-Rañada JM, Marín P; Subcomité de Aplasia Medular del Grupo Español de Trasplante Hemopoyético. CsA-based post-graft immunosuppression: the main factor for improving outcome of allografted patients with acquired aplastic anemia. A retrospective survey by the Spanish Group of Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(3):205–11. doi: 10.1038/sj.bmt.1703349.
19. European Federation for Immunogenetics STANDARDS FOR HISTOCOMPATIBILITY & IMMUNOGENETICS TESTING Version 7.0 Accepted by the Standards and Quality Assurance Committee on 30th May 2017. Accepted by the EFI Executive Committee on 22nd October 2017. Effective from January 1st 2018:29–31.
20. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., Lerner K.G., Thomas E.D. Clinical manifestations of graft-vs-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304. PMID: 4153799.
21. Weisdorf D.J., Nelson G., Lee S.J., Haagenson M., Spellman S., Antin J.H., Bolwell B., Cahn J.Y., Cervantes F., Copelan E., Gale R., Gratwohl A., Khoury H.J., McCarthy P., Marks D.I., Szer J., Woolfrey A., Cortes-Franco J., Horowitz M.M., Arora M.; Chronic Leukemia Working Committee. Sibling versus unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: refined HLA matching reveals more graft-versus-host disease but not less relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(11):1475–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.016.
22. Kanda J. Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2013;98(3):300–8. doi: 10.1007/s12185-013-1405-x.
23. Petersdorf E.W., Malkki M., Hsu K., Cesbron A., Dickinson A., Dubois V., Fleischhauer K., Kawase T., Madrigal A., Morishima Y., Shaw B., Spellman S., Spierings E., Stern M., Tiercy J.M., Velardi A., Gooley T.; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. 16th IHIW: International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Immunogenet* 2013;40(1):2–10. doi: 10.1111/iji.12022.
24. Yagasaki H., Kojima S., Yabe H., Kato K., Kigasawa H., Sakamaki H., Tsuchida M., Kato S., Kawase T., Morishima Y., Kodera Y.; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118(11):3186–90. doi: 10.1182/blood-2011-04-349316.
25. Kim Y.H., Faaij C.M., van Halteren A.G., Schrama E., de Jong T.A., Schøller J., Egeler R.M., Pavel S., Vyth-Dreese F.A., van Tol M.J., Goulmy E., Spierings E. In situ detection of HY-specific T cells in acute graft-versus-host disease-affected male skin after sex-mismatched stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):381–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.038.
26. Spierings E., Kim Y.H., Hendriks M., Borst E., Sergeant R., Canossi A., Oudshoorn M., Loiseau P., Dolstra H., Markiewicz M., Leffell M.S., Pereira N., Kircher B., Turpeinen H., Eliaou J.F., Gervais T., Laurin D., Enczmann J., Martinetti M., Thomson J., Oguz F., Santarone S., Partanen J., Siekiera U., Alessandrino E.P., Kalayoglu S., Brand R., Goulmy E. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1244–53. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.06.001.
27. Cox-Brinkman J., Boelens J.J., Wraith J.E., O'meara A., Veys P., Wijburg F.A., Wulffraat N., Wynn R.F. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(1):17–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1705401.
28. Peffault de Latour R., Porcher R., Dalle J.H., Aljurf M., Korthof E.T., Svahn J., Willemze R., Barrenetxea C., Mialou V., Soulier J., Ayas M., Oneto R., Bacigalupo A., Marsh J.C., Peters C., Socie G., Dufour C.; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013;122(26):4279–86. doi: 10.1182/blood-2013-01-479733.
29. Rockstroh A., Al-Ali H.K., Lange T., Pönisch W., Krahel R., Cross M., Behre G., Niederwieser D., Pfrepper C. Comparable outcome after single-antigen-mismatched versus matched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(12):2193–203. doi: 10.1007/s00432-015-2003-5.

Статья поступила в редакцию: 25.10.2018. Принята в печать: 12.11.2018.

Article was received by the editorial staff: 25.10.2018. Accepted for publication: 12.11.2018.

Лучевой кариес у пациентов, получающих терапию по поводу новообразований: обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин

Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки

Контактные данные: Юрий Алексеевич Обухов 5016547@mail.ru

Введение. Настоящее исследование посвящено актуальным вопросам этиопатогенеза, клинике и лечению лучевых поражений твердых тканей зубов у пациентов, завершивших противоопухолевую терапию.

Обзор данных литературы. В ходе обзора как отечественных, так и зарубежных источников литературы, освещающих отдельные аспекты проблемы, авторы формулируют принципы дифференциального диагноза лучевого кариеса, профилактики и специфики лечения.

Результаты. Исследования выполнены в ЛРНЦ «Русское поле» с января 2017 г. по август 2018 г. (медиана — 20 месяцев). Выделена группа из 2005 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу лечения гемобластозов, солидных опухолей, в том числе в целях консолидации перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее тяжелые поражения зубочелюстной системы выявлены у 74 (3,2 %) больных в периоде реабилитации, преимущественно с опухолями центральной нервной системы: лучевой кариес, тризм, адентия. Лучевой кариес является распространенным осложнением лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований у детей и подростков.

Заключение. Тяжесть лучевого кариеса определяется локальной дозой и возрастом пациентов на момент проведения облучения.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, лучевая терапия, стоматологический статус, реабилитация

Для цитирования: Обухов Ю.А., Жуковская Е.В., Карелин А.Ф. Лучевой кариес у пациентов, получающих терапию по поводу новообразований: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):40–50.

Radiation caries in patients receiving cancer therapy: a review of the literature and their own clinical observations

Yu.A. Obukhov, E.V. Zhukovskaya, A.F. Karelin

TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia

Introduction. This study focuses on topical issues of etiopathogenesis, clinic and treatment of radiation injuries of hard dental tissues in patients who completed antitumor therapy.

Review of literature data. In the course of reviewing both domestic and foreign sources of literature covering certain aspects of the problem, the authors formulate the principles of the differential diagnosis of radiation caries, prevention and treatment specificity.

Results. The studies were performed at the TRSC “Russkoe Pole” from January 2017 to August 2018 (the median is 20 months). A group of 2005 patients who received radiation therapy for the treatment of hemoblastosis, solid tumors, including for the purpose of consolidation before the hematopoietic stem cell transplantation, was selected. The most severe lesions of the dentition were detected in 74 (3.2 %) patients during the rehabilitation period, mainly with tumors of the central nervous system: radiation caries, trismus, adentia. Radiation caries is a common complication of radiation therapy in the treatment of malignant neoplasms in children and adolescents.

Conclusion. The severity of radial caries is determined by the local dose and age of the patients at the time of exposure.

Key words: children, malignant neoplasms, radiation therapy, dental status, rehabilitation

For citation: Obukhov Yu.A., Zhukovskaya E.V., Karelin A.F. Radiation caries in patients receiving cancer therapy: a review of the literature and their own clinical observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):40–50.

Информация об авторах

Ю.А. Обухов: врач-детский стоматолог ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: 5016547@mail.ru

Е.В. Жуковская: д.м.н., профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

А.Ф. Карелин: к.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, директор ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: alexandr.karelin@gmail.com

Information about the authors

Yu.A. Obukhov: pediatric dentist TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 5016547@mail.ru

E.V. Zhukovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Study of the Late Effects of Antitumor Therapy TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

A.F. Karelin: Cand. of Sci. (Med.), Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, General Director TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexandr.karelin@gmail.com

Вклад авторов

Ю.А. Обухов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.В. Жуковская: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи, анализ научного материала, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

А.Ф. Карелин: научная редакция статьи, анализ научного материала

Authors' contributions

Yu.A. Obukhov: developing the research design, article writing, analysis of the obtained data, editing of the article, reviewing of publications of the article's theme

E.V. Zhukovskaya: scientific editing of the article, analysis of research material, article writing, editing of the article, reviewing of publications of the article's theme

A.F. Karelin: scientific editing of the article, analysis of research 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.

Введение

В отличие от взрослой онкологии, где при запущенных формах речь идет лишь о продлении жизни пациента, злокачественные новообразования (ЗНО) у детей излечиваются полностью в 70–75 % случаев [1]. Все стоматологические клиники, включая педиатрические и ортодонтические практики, наблюдают больных, которые перенесли или переносят ЗНО в данное время.

Врач-стоматолог должен тесно сотрудничать с лечащим врачом, так как стоматологическая патология у пациентов с онкогематологическими заболеваниями может осложнить проведение противоопухолевой терапии (ПОТ). Не всегда возможно установить причинно-следственные отношения между поражением твердых тканей зубов и лучевым/ионизирующим воздействием с учетом комплексного характера лечения и наличия коморбидной патологии. Однако в литературе используются такие термины, как “radiation induce caries” [2, 3], “radiation caries” [3] и «лучевой кариес» [4].

Предупреждение стоматологических заболеваний у детей, перенесших лечение ЗНО, чрезвычайно важно. Поражения зубочелюстной системы быстротечны и нуждаются в ранней профилактике и выборе препаратов, влияющих как на общий обмен веществ, так и способствующих снижению поражений твердых тканей зубов [5]. В свою очередь локальные факторы, общесоматические заболевания (сердечно-сосудистые, болезни почек, желудочно-кишечного тракта) самым непосредственным образом влияют на клинику поражений органов и тканей полости рта у детей [6–10].

При оценке качества жизни детей, излеченных от ЗНО, неудовлетворительное состояние полости рта рассматривают как один из факторов риска возникновения хронической соматической патологии [11–13]. Такие пациенты в отдаленном периоде подвержены

рisku развития патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, органов ротовой полости, пищеварительной и эндокринной систем и др. Поэтому при их наблюдении в периоде ремиссии необходим мультидисциплинарный подход (рис. 1).

Стоматолог играет ключевую роль в раннем выявлении патологии полости рта у реконвалесцентов ЗНО и формировании рекомендаций по индивидуальной гигиене, профилактике, коррекции стоматологических заболеваний. Характер оказания помощи врачом-стоматологом пациентам с онкологическими заболеваниями базируется на знании механизмов развития возможных осложнений цитостатической терапии, влияющих на развитие зубов, функции слюнных желез и височно-нижнечелюстных суставов.

Обзор литературы

Этиотропные, патогенетические и клинические аспекты лучевого поражения зубочелюстной системы

ПОТ с использованием цитостатических препаратов, облучение у пациентов в детском возрасте влияет на развитие зубов либо путем прямого токсического воздействия на одонтогенные клетки, либо на пути нарушения сигнальных взаимодействий между эктодермой и мезенхимой. Пролиферирующие преодонтобласты и их предшественники, как правило, обладают более высокой чувствительностью к неблагоприятным факторам, нежели зрелые, функционирующие клетки [14].

Сложное взаимодействие между поверхностным эпителием и мезенхимой прослеживается на всех стадиях развития зубов от начала морфогенеза до появления специфических клеток при дифференциации зубов, минерализации и формирования корней [15]. Точные молекулярные механизмы влияния ПОТ, которые приводят к стоматологическим абберациям, изучаются.

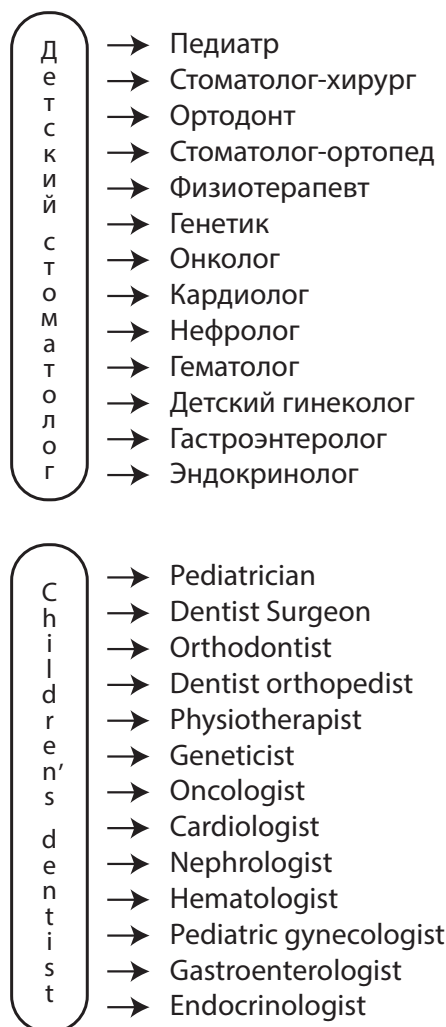


Рис. 1. Схема мультидисциплинарного наблюдения пациентов, завершивших терапию по поводу ЗНО

Fig. 1. Scheme of multidisciplinary observation of patients who completed therapy for malignant neoplasms

По данным Всемирной организации здравоохранения, 70–75 % онкологических больных нуждаются в проведении лучевой терапии (ЛТ). Облучение может использоваться в комбинации с оперативным лечением и/или полихимиотерапией (ПХТ). К преимуществам ЛТ следует отнести ее хорошую переносимость, возможность достижения стойкого излечения с сохранением функции пораженного органа при некоторых опухолях на ранних стадиях. Однако проблемой при этом остается довольно высокая частота тяжелых постлучевых осложнений, существенно снижающих возможности этого метода лечения (табл. 1).

При проведении ЛТ поражение зубов развивается вследствие локального воздействия ионизирующего излучения на область голова-шея при солидных опухолях и гемобластозах, тотального облучения тела перед трансплантацией костного мозга (ТКМ) [17–20]. Поражение твердых тканей зубов связывают как с непосредственным действием на них облучения, так и с последующим иммунодефицитным состоянием, нарушением минерального и белкового обмена, количества и состава слюны, функциональ-

ного состояния важнейших физиологических систем организма [21–24].

Мультисистемное воздействие ПОТ реализуется в снижении кариесрезистентности, изменении гомеостаза ротовой жидкости, увеличении риска развития стоматологических аномалий, таких как недоразвитие корней, микроденития, нарушение формирования эмали, повышенном риске формирования кариозных полостей и др. [25]. Комплекс патофизиологических изменений в тканях зуба при этих поражениях во многом напоминает кариес зубов, что дало основание ввести термин «лучевой кариес» (рис. 2) [26].



Рис. 2. Мальчик, 4 года. Лучевой кариес. Диагноз: светлоклеточная эпендимома на уровне Th1–Th12. Мх-стадия. С72. Состояние после оперативного лечения: удаление рецидива интрамедуллярной опухоли спинного мозга на уровне Th7–Th1 (от 09.02.2015); 6 курсов ПХТ по протоколу HIT-2000-SKK для эпендимомы. Курс 3D-конформной ЛТ (12.07.2016–18.08.2016) резидуальной опухоли спинного мозга на уровне Th5–Th8, разовая очаговая доза (РОД) – 1,8 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 50,4 Гр; на фоне одновременной ПХТ винкристином ежедневно (6 введений по 0,8 мг внутривенно капельно)

Fig. 2. Boy, 4 years. Radiation caries. Diagnosis: clear cell ependymoma at the level of Th1–Th12. Mx-stage. C72. Condition after surgical treatment: the removal of a recurrent intramedullary spinal cord tumor at the level of Th7–Th1 (from 09.02.2015); 6 courses of polychemotherapy according to the HIT-2000-SKK protocol for ependymoma. The course of 3D conformal radiotherapy (12.07.2016–18.08.2016) of a residual spinal cord tumor at the level of Th5–Th8, single focal dose – 1.8 Gy, total focal dose – 50.4 Gy; on the background of simultaneous polychemotherapy vincristine weekly (6 injections of 0.8 mg intravenous drip)

Лучевой кариес (*c. dentis radialis*) – генерализованный кариес зуба, развивающийся как осложнение рентгено- или радиотерапии челюстно-лицевой области. Протекает с пигментацией и размягчением поверхностных слоев и образованием глубоких пришеечных полостей. В полости рта на фоне проведения ЛТ челюстно-лицевой области создается кариесогенная ситуация за счет развития радиоиндуцированной ксеростомии, нарушения микрофлоры полости рта, затруднения гигиены полости рта, снижения самоочищения ротовой полости и общего снижения иммунитета.

Лучевые поражения твердых тканей зубов зависят от суммарной дозы облучения, интенсивности облучения и времени экспозиции [27]. Изменения в тканях зуба проявляются в виде меловых пятен, пигментации, размягчения и некроза эмали и дентина (рис. 3).

Таблица 1. Факторы риска развития поражения органов и тканей ротовой полости под воздействием ПОТ [16]

Table 1. Risk factors for the development of damage to organs and tissues of the oral cavity under the influence of antitumor therapy [16]

№	Поздние проявления <i>Late manifestations</i>	ПОТ <i>Antitumor therapy</i>	Факторы риска <i>Risk factors</i>
1	Кариес <i>Caries</i> Кариес осложненный, пульпит, периодонтит <i>Caries complicated, pulpitis, periodontitis</i> Гипоплазия эмали <i>Enamel hypoplasia</i> Изменение развития зубов (микроденция, укорочение корней) <i>Change development teeth (microdentia, shortening of the roots of teeth)</i>	Любая ПХТ, ЛТ области голова-шея, ТГСК <i>Any polychemotherapy, head-neck radiotherapy, HSCT</i>	Отсутствие постоянных зубов во время прохождения терапии <i>Lack of permanent teeth during treatment</i> Возраст на момент лечения < 5 лет <i>Age at the time of treatment < 5 years</i> Алкилирующие агенты <i>Alkylating agents</i>
		ЛТ <i>Radiotherapy</i>	ЛТ с захватом области полости рта и слюнных желез <i>Radiation therapy with the capture of the mouth and salivary glands</i> Доза на слюнные железы ≥ 10 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 10 Gy</i>
2	Сухость во рту/дисфункция слюнных желез, ксеростомия, изменение вкуса <i>Dry mouth/salivary gland dysfunction, dry mouth, taste change</i>	Облучение области голова-шея, надключичной зоны, позвоночника (шейный отдел), позвоночника (целиком) <i>Irradiation of the head-neck, supraclavicular zone, spine (cervical region), spine (wholly)</i> Субтотальное облучение лимфоидной ткани при ТГСК <i>Subtotal lymphoid irradiation with HSCT</i>	Захват околоушной слюнной железы <i>Capture of the parotid gland</i> Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» <i>Chronic graft versus host disease</i> Доза на слюнные железы ≥ 30 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 30 Gy</i>
3	Черепно-лицевые аномалии <i>Craniofacial anomalies</i>	Облучение области голова-шея, надключичной зоны, позвоночника (шейный отдел), позвоночника (целиком) <i>Irradiation of the head-neck, supraclavicular zone, spine (cervical region), spine (wholly)</i> Субтотальное облучение лимфоидной ткани при ТГСК <i>Subtotal lymphoid irradiation with HSCT</i>	Возраст на момент лечения < 5 лет <i>Age at the time of treatment < 5 years</i> Доза на слюнные железы ≥ 30 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 30 Gy</i>
4	Тризм/дисфункция височно-нижнечелюстного сустава <i>Lockjaw/temporomandibular dysfunction</i>		
5	Остеорадионекроз <i>Osteoradionecrosis</i>	Облучение области голова-шея, тотальное облучение лимфоидной ткани <i>Irradiation of the head-neck, total lymphoid irradiation</i>	Доза облучения на кости ≥ 45 Гр <i>Bone dose ≥ 45 Gy</i>
6	Ксеростомия <i>Xerostomia</i> Очаговая деминерализация <i>Focal demineralization</i> Кариес и осложненный кариес <i>Caries and complicated caries</i> Аномалии развития зубов <i>Anomalies of tooth development</i> Рак полости рта (плоскоклеточная карцинома) <i>Oral cancer (squamous carcinoma)</i>	Терапевтические факторы <i>Therapeutic factors</i> Облучение области голова-шея, включая околоушные железы <i>Irradiation of the head-neck area, including the parotid glands</i> Повышенные дозы облучения <i>Increased radiation doses</i> Радиомиметическая ПХТ (используется препарат, который имитирует воздействие радиации, например доксорубицин, дактиномицин) <i>Radiomimetic polychemotherapy (used drug that mimics the effects of radiation, such as doxorubicin, dactinomycin)</i>	Факторы лечения <i>Treatment factors</i> Доза на слюнные железы ≥ 30 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 30 Gy</i> Применение азатиоприна для лечения реакции «трансплантат против хозяина» <i>Use of azathioprine to treat graft versus host disease</i>

До настоящего времени не сложилось единого мнения о характере лучевого повреждения зубов. Одни авторы рассматривают такие поражения как некариозные [28], другие — как остро протекающий кариозный процесс [29]. Эмаль зубов после лучевого воздействия утрачивает характерный блеск, становится тусклой, серовато-белого цвета, ломкой. Отмечается стираемость жевательной и вестибулярной поверхности зубов. На этом фоне появляются участки некроза, вначале локальные, а затем по типу циркулярного поражения зубов. Болевой симптом отсутствует — характерная особенность радиационного поражения [30], свидетельствующая о подавлении функции одонтобластов (рис. 4).

Особенностью лучевого кариеса является наличие на неизмененных участках дентина хрящеподобной структуры. Лучевой кариес заканчивается безболезненным отломом коронки, чаще во время еды. Подобные явления описаны многими авторами [31, 32]. Стоматологи обнаружили, что после ЛТ происходило не только интенсивное разрушение интактных зубов, но и резкое сокращение числа полноценных пломб [33, 34].

Патогенез лучевого поражения зубов до сих пор окончательно не выяснен. Обсуждают данные о сосудистых, морфологических и дегенеративных нарушениях в пульпе. Предполагают влияние на зубы ксеростомии, развивающейся после лучевого воздействия [35].



Рис. 3. Мальчик, 8 лет. Лучевое изменение эмали в виде белых пятен по всем зубам, эрозия эмали, тризм. Диагноз: медуллобластома (классический вариант) червя мозжечка и 4-го желудочка. М3-стадия. С71.6. Состояние после удаления опухоли и постановки резервуара Оммаи; после 2 циклов ПХТ по протоколу SKK. Положительная динамика, частичный эффект. Состояние после ЛТ с параллельной ПХТ и 4 циклов ПХТ. СОД — 89 Гр. Полный эффект. Динамическое наблюдение

Fig. 3. Boy, 8 years old. Radiation change of enamel in the form of white spots on all teeth, erosion of enamel, lockjaw. Diagnosis: medulloblastoma (classic version) of the cerebellar worm and the 4th ventricle. M3-stage. C71.6. Condition after tumor removal and staging of the Ommaya reservoir; after 2 cycles of polychemotherapy according to the SKK protocol. Positive dynamics, partial effect. Condition after radiotherapy with parallel polychemotherapy and 4 cycles of polychemotherapy. Total focal dose — 89 Gy. The full effect. Dynamic observation

Не исключают иммунодепрессивного действия ионизирующего излучения. Некоторые исследователи полагают, что в облученном организме происходит специфическое подавление металлосодежащих ферментных систем (в первую очередь железосодержащих), участвующих в процессе тканевого дыхания в аэробной фазе. Нарушение аэробной фазы тканевого дыхания влечет за собой накопление в тканях организма, в том числе в пульпе зуба, недоокисленных продуктов метаболизма, а также стойкое нарушение их дальнейшего окисления [29, 36].

В основе изменений твердых тканей зубов лежат повреждения белковой матрицы и нарушение химической связи между минеральной и белковой фракциями слюны. Уже в процессе облучения авторы наблюдали в дентине и цементе зубов экспериментальных животных деминерализацию и деструктивные изменения, что можно объяснить особенностями гистологического строения твердых тканей, чрезвычайно низким обменом веществ в них, неспособностью тканей к восстановлению [37, 38]. Развитие изменений дентина, возникших во время облучения, характеризуется продолжающейся деминерализацией, увеличением очагов деструкции, разрушением эмалево-дентинного соединения, появлением лакунарного рассасывания дентина на границе с пульпой, объясняется как реакцией последствия, так и влиянием поврежденной пульпы, восстановление которой после облучения является неполным. В разрушении эмалево-дентинного соединения имеет значение различие в интенсивности деминерализации эмали и дентина. Насыщенность минеральными веществами дентина снижается в значительно большей степени, чем эмали, что приводит к дезинтеграции этих тканей [39].



Рис. 4. Мальчик, 15 лет. 11 12 13 14 15 16 17 21 22 23 24 25 26 27 37 36 35 34 33 32 31 41 42 43 44 45 47 47 — лучевое поражение зубов, отдаленные токсические последствия после ПХТ и ЛТ. Диагноз: альвеолярная рабдомиосаркома носоглотки с распространением в крылонебную ямку с обеих сторон, с метастазами в шейных лимфатических узлах, легких. Стадия T2bN1M1. C49.0. Группа пациентов с отдаленными метастазами. Состояние после оперативного вмешательства от 09.07.2013; после ПХТ (3 блока по протоколу CWS-2009, терапия 1-й линии; 6 блоков 2-й линии); после ЛТ на ложе первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов в СОД 50,4 Гр (с 16.10.2013 по 26.11.2013); после мобилизации височно-нижнечелюстного сустава от 16.12.2013; после полного курса поддерживающей терапии

Fig. 4. Boy, 15 years old. 11 12 13 14 15 16 17 21 22 23 24 25 26 27 37 36 35 34 33 32 31 41 42 43 44 45 47 47 — radiation damage to the teeth, long-term toxic effects after polychemotherapy and radiotherapy. Diagnosis: nasopharyngeal alveolar rhabdomyosarcoma with spread to the pterygopal fossa on both sides, with metastases in the cervical lymph nodes, lungs. Stage T2bN1M1. C49.0. A group of patients with distant metastases. Condition after surgery from 09.07.2013; after polychemotherapy (3 blocks according to CWS-2009 protocol, 1st line therapy; 6 blocks of 2nd line); after radiotherapy on the bed of the primary tumor and regional lymph nodes in total focal dose 50.4 Gy (from 16.10.2013 to 26.11.2013); after mobilization of the temporomandibular joint of 16.12.2013; after a full course of maintenance therapy

Профилактика и лечение лучевого кариеса

Патологический процесс возникает одновременно во многих зубах, распространяется вокруг шеек и по поверхностям коронок, заканчиваясь, как правило, отломом зуба на уровне десневого края. Авторами обращается внимание на неэффективность пломбирования из-за появления вокруг пломб, а также в ранее неповрежденных участках новых дефектов [40, 41]. Для минимизации отдаленных последствий ЛТ на твердые ткани зубов у детей и подростков необходима санация полости рта перед лечением и профилактика осложнений. Подготовка полости рта к ЛТ необходима для смягчения лучевой реакции во время лечения и для профилактики ее осложнений [42, 43]. Лечебные мероприятия в полости рта рекомендуется проводить в следующей последовательности:

1. Удаление под анестезией всех корней и зубов с периодонтитом, а также резко подвижных зубов не позднее чем за 3–5 дней до начала ЛТ. Удаление должно быть малотравматичным, рану после него зашивают для более быстрого заживления.
2. Удаление над- и поддесневого зубного камня, кюретаж патологических зубодесневых карманов.
3. Лечение кариозных зубов, снятие металлических протезов и пломб из амальгамы для устранения вторичного излучения. Этой цели можно достичь путем наложения на зубные ряды во время облучения

резиновых или пластмассовых капп толщиной 2–3 мм (глубина пробега электронов при вторичном излучении в момент проведения ЛТ не превышает 1–2 мм). Вместо капп можно использовать марлевые или ватные тампоны, смоченные вазелиновым маслом или новокаином [44].

Перед облучением для уменьшения реакции со стороны слизистой оболочки рекомендуются частые орошения полости рта раствором адреналина в изотоническом растворе хлорида натрия (2:100) или введение адреналина под кожу, обработка слизистой оболочки преднизолоном.

В процессе ЛТ запрещаются прием раздражающей пищи, ношение съемных зубных протезов. Пища должна быть размельченной, не раздражающей, высококалорийной и витаминизированной. Во время облучения специалисты рекомендуют чистить зубы тщательно, но очень осторожно, чтобы уменьшить количество бактерий в полости рта, несмотря на возможно поврежденную слизистую оболочку. При начальных проявлениях лучевой реакции рекомендуется полоскать рот теплой кипяченой водой, раствором перманганата калия (1:5000). Полость рта, особенно зубы и десневые сосочки, обрабатывают 4–5 раз в день тампонами со слабыми растворами антисептиков (2 % раствор перекиси водорода, фурацилин 1:5000, этакридин 1:1000, 2 % борная кислота).

В разгар лучевой реакции полость рта и зубодесневые карманы из шприца промывают растворами слабых антисептиков, слизистую оболочку смазывают 1 % цитралем на персиковом или любом другом растительном масле. Для местного обезболивания применяют 1–2 % растворы тримекаина или новокаина, 0,5–1 % дикаина, 10 % анестезин на масле. Оперативные вмешательства, в том числе удаление зубов, кюретаж патологических зубодесневых карманов, в это время противопоказаны. Относительная нормализация слизистой оболочки происходит через 1–2,5 мес после окончания ЛТ.

При поражении твердых тканей коронки зуба лечение проводят в несколько этапов. Вначале осторожно удаляют некротические массы из дефектов зубов вручную экскаватором, чтобы не внедриться в полость зуба, а затем вводят кальцифицирующую пасту, состоящую из равных частей порошка глицерофосфата кальция, оксида цинка и глицерина. Пасту накладывают тонким слоем на дно и стенки образовавшейся полости и закрывают временным пломбировочным материалом. Следующий этап отсроченного лечения зубов проводят через 1–1,5 мес. Он состоит в удалении нежизнеспособных, некротизированных тканей зуба при помощи бора до минерализованного участка дентина или эмали, после чего вновь накладывают кальцифицирующую пасту и пломбируют зубы стеклоиономерными цементами [45].

При более глубоких поражениях устраняют имеющиеся некротические дефекты стеклоиономерными цементами и через 3–4 мес, если этого требует косме-

тическая реставрация передних зубов, часть стеклоиономеров удаляют, а сверху накладывают композитный пломбировочный материал [28].

После сеансов ЛТ следует проводить общую и местную реминерализующую терапию с комплексом антиоксидантов. Этим больным назначают глицерофосфат кальция 1,5 г в сутки — 1 мес, 2–3 таблетки кламина или 30 капель фитолон 2–3 раза в день в течение периода облучения, поливитамины и т. д. Все эти препараты являются радиопротекторами [23, 46, 47].

Выполнение эффективного хирургического лечения, в том числе эндоскопических методик, в комбинации с другими компонентами ПОТ позволяет уменьшить зону облучения в области головы-шеи [48–50].

Принципы профилактики и лечения лучевого повреждения органов и тканей полости рта отражены также в протоколе International Society of Oral Oncology (ISOO) (2010) [51]:

1. Применение фторидсодержащих препаратов. Реминерализующая терапия значительно снижает риск развития патологии твердых тканей зубов (Level of Evidence: II, Grade of Recommendation: B).

2. Применение полосканий для полости рта с хлоргексидином. Использование этих препаратов улучшает гигиеническое состояние полости рта, а также способствует снижению числа *Streptococcus mutans*. При назначении хлоргексидинсодержащих полосканий необходимо принимать к сведению возможность возникновения таких побочных эффектов, как окрашивание зубного камня и изменение вкусовой чувствительности (Level of Evidence: II, Grade of Recommendation: B).

3. Восстановление дефектов твердых тканей зубов. Для восстановления дефектов твердых тканей зубов рекомендуется использовать композитные материалы, гибридные стеклоиономерные цементы и амальгаму. Применение традиционных стеклоиономерных цементах менее предпочтительно (Level of Evidence: II, Grade of Recommendation: B) [52].

Собственные клинические наблюдения

В ЛРНЦ «Русское поле» ежегодно проходят курс реабилитации дети и подростки, завершившие лечение ЗНО, практически со всей территории России. Около 75 % пациентов осматриваются стоматологом. Функциональные обязанности врача-стоматолога предусматривают полный спектр консультативных услуг, выявление поздних токсических эффектов ПОТ. Учитывая сложность интерпретации клинических проявлений радиационно-индуцированной патологии органов ротовой полости, а также необходимость разработки программ профилактики и лечения зубочелюстной системы у больных, завершивших терапию ЗНО, настоящее исследование инициировано в рамках НИР «Состояние твердых тканей зубов у детей и подростков, перенесших лечение ЗНО».

Целью исследования было изучение поражения твердых тканей зубов у пациентов, получивших ЛТ и находящихся в длительной ремиссии ЗНО.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи: провести сравнительный анализ частоты поражения твердых тканей зубов у пациентов, излеченных от различных ЗНО, и сиблингов; оценить клинические особенности изучаемой патологии.

Материалы и методы

За период с января 2017 г. по август 2018 г. в ЛРНЦ «Русское поле» был выполнен профилактический осмотр 3200 пациентов, перенесших лечение ЗНО и находящихся в состоянии ремиссии 2 года и более. Продолжительность ремиссии — $4,9 \pm 1,95$. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила от 3 до 17 лет.

В обследованной группе 2005 пациентов получили ЛТ в комплексе с ПХТ и/или хирургическим вмешательством: острый лимфобластный лейкоз — 12 Гр; опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и мягкотканые опухоли головы-шеи — 35–90 Гр; тотальное облучение перед ТКМ — 12 Гр на участок. При лечении рецидивов опухоли кумулятивная доза облучения может превышать указанные средние значения в 2 раза и более.

Все пациенты старше 15 лет или сопровождающие лица больных младшего возраста опрашивались о частоте посещения стоматолога по месту жительства, характеру оказания стоматологической помощи, кратности индивидуальной гигиены полости рта.

Выполнен ретроспективный анализ базы данных ЛРНЦ «Русское поле».

Результаты

В ходе профилактического осмотра врачом-стоматологом ЛРНЦ «Русское поле» у детей с солидными опухолями и гемобластомами выявлены значительные изменения твердых тканей зубов кариозного и некариозного происхождения как в период временного, смешанного, так и постоянного прикусов.

Статистически значимые различия встречаемости кариозного поражения зубов отмечены у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и опухолями ЦНС и сиблингов, $p < 0,05$ (рис. 5).

Обнаружена зависимость тяжести патологии от возраста: чем младше ребенок (до 5 лет) на момент получения ЛТ, тем более выражены у него изменения стоматологического статуса, что совпадает с данными Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers [16]. Возможным объяснением этого являются сроки формирования, прорезывания и минерализации как молочных, так и постоянных зубов (табл. 2, 3).

У 76 % пациентов нами выявлены симптомы нарушения строения эмали в виде очагов деминерализации (белые пятна), бороздок и ямочек на резцах, локаль-

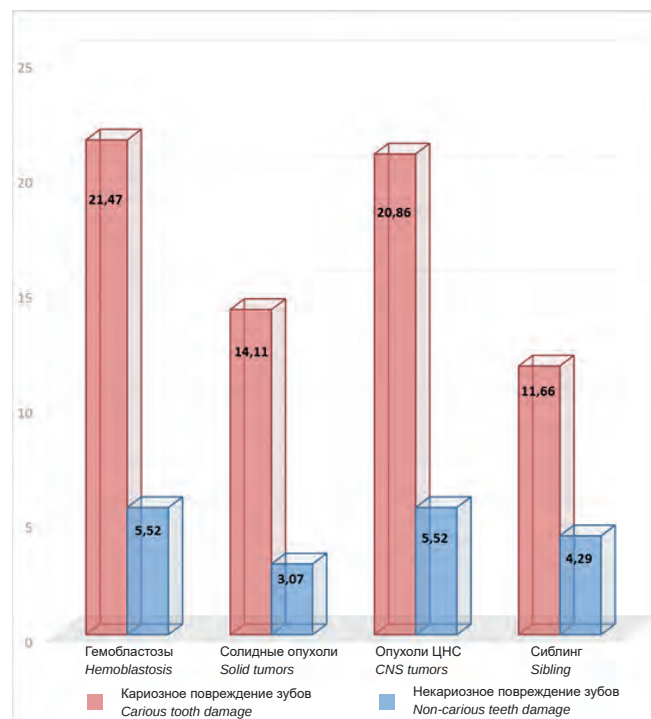


Рис. 5. Проявление кариозного и некариозного поражения зубов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в реабилитационном периоде

Fig. 5. Manifestation of carious and non-carious teeth lesions in patients with hematological malignancies during the rehabilitation period

ная гипоплазия, эрозии зубов; кариозные повреждения, пульпиты, пульпарные полипы, периодонтиты; иногда повышенная стираемость зубов. В большинстве моляров имеются либо кариозные полости, либо пломбы. Упрощенный индекс ОНІ-S имел значения больше 1,6, что соответствует неудовлетворительной и плохой гигиене полости рта у 2/3 пациентов. У сиблингов стоматологический статус был иногда хуже, чем у его родственника со ЗНО.

Наиболее тяжелые лучевые поражения зубочелюстной системы выявлены у 74 (3,2 %) больных в периоде реабилитации преимущественно с опухолями ЦНС. Широко распространенные осложнения ПОТ, возникающие при ионизированном облучении слюнных желез, ксеростомия и тризм во время лечения практически не встречались у детей и подростков в реабилитационном периоде. Однако в каждой группе независимо от дозы облучения и комбинации с ПХТ были пациенты с безупречным состоянием зубочелюстной системы.

Результаты опроса больных об объеме стоматологической помощи показали, что профилактические посещения стоматологического кабинета в большинстве случаев отсутствуют. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта пациенты объясняют сдержанным отношением лечащих врачей к объему и виду гигиенических мероприятий.

Дискуссия

Проблема идентификации лучевого поражения твердых тканей зубов с некариозными и кариозными

Таблица 2. Сроки закладки и прорезывания молочных зубов [6]

Table 2. The timing of the laying and eruption of milk teeth [6]

Формула зуба Dental formula	Начало минерализации эмали Onset of enamel mineralization	Степень минерализации к моменту рождения Degree of mineralization at the time of birth	Сроки прорезывания Teething time	Окончание формирования корней Ends of root formation of teeth	Начало рассасывания корней Beginning of the resorption of the roots
I	4–6 месяцев внутриутробного развития 4–6 months of intrauterine development	Эмаль всей коронки зуба Enamel whole tooth crown	6–8 месяцев 6–8 months	К 2 годам By 2 years	С 5 лет Since 5 years
II			7–9 месяцев 7–9 months		
III		1/2 коронки 1/2 crown	16–20 месяцев 16–20 months	К 5 годам By 5 years	С 8 лет Since 8 years
IV		Только эмаль жевательной поверхности Only enamel chewing surface	12–16 месяцев 12–16 months	К 4 годам By 4 years	С 7 лет Since 7 years
V			20–30 месяцев 20–30 months		

Таблица 3. Сроки закладки и прорезывания постоянных зубов [6]

Table 3. The timing of the laying and eruption of permanent teeth [6]

Формула зуба Dental formula	Начало минерализации эмали Onset of enamel mineralization	Окончание минерализации End of mineralization	Сроки прорезывания Teething time	Окончание формирования корней Ends of root formation of teeth
6	Первый месяц после рождения First month after birth	2–3 года 2–3 years	6–7 лет 6–7 years old	К 10 годам By 10 years
1	С 3–5 месяцев после рождения 3–5 months after birth	4–5 лет 4–5 years old	7–8 лет 7–8 years old	
32, 42		4–5 лет 4–5 years old	8–9 лет 8–9 years old	
3		6–7 лет 6–7 years old	10–13 лет 10–13 years old	К 13 годам By 13 years
12, 22	Первый год после рождения First year after birth	4–5 лет 4–5 years old	8–9 лет 8–9 years old	К 10 годам By 10 years
4	От 1,5 до 3 лет From 1.5 to 3 years	5–6 лет 5–6 years old	9–10 лет 9–10 years old	К 12 годам By 12 years
5		6–7 лет 6–7 years old	11–12 лет 11–12 years old	К 12 годам By 12 years
7		7–8 лет 7–8 years old	12–13 лет 12–13 years old	К 15 годам By 15 years
8	С 8 лет Since 8 years		После 17 лет After 17 years	После 18 лет After 18 years

поражениями, особенно у детей, получавших лечение в раннем возрасте, является значимой проблемой как с позиции определения причинно-следственных отношений, так и учета необходимости выбора оптимальной лечебной тактики [53–55].

Средняя кумулятивная доза облучения зоны голова-шея составила у наших пациентов 30 Гр, а по данным специалистов из Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды уже 10 Гр [2, 16] являются достаточными для развития лучевых поражений зубов. Лучевая природа кариеса является закономерным осложнением ПОТ у пациентов со ЗНО. Поэтому стоматологу-терапевту приходится сталкиваться с трудностями дифференциальной диагностики поражений эмали, которое проявляется в виде пигменти-

рованных (белых, коричневых) пятен и собственно кариозного процесса, что существенно затрудняет выбор тактики и методов лечения (табл. 4).

Самая высокая средняя суммарная доза облучения области голова-шея применяется у пациентов нейро-онкологического профиля, и именно у них отмечены наиболее тяжелые проявления патологии твердых тканей зубов. Несмотря на то, что в представленном исследовании не выполнено моделирование рисков токсичности ПОТ, полученные данные подтверждают ведущую роль дозозависимого эффекта облучения в индукции лучевого кариеса. Отсутствие отклонений в стоматологическом статусе у пациентов, несмотря на проведенную ПОТ, свидетельствует о сложных механизмах реакции организма на ЛТ.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика поражения эмали зубов [6]

Table 4. Differential diagnosis of teeth enamel damage [6]

Признаки Signs	Флюороз Fluorosis	Кариес в стадии пятна Caries in the stain stage	Гипоплазия эмали Enamel hypoplasia
Время возникновения Time of occurrence	До прорезывания зуба Before teething	После прорезывания зуба After teething	До прорезывания зуба Before teething
Зубы Teeth	Преимущественно постоянные Predominantly permanent	Временные и постоянные Temporary and permanent	Преимущественно постоянные Predominantly permanent
Локализация Localization	Вестибулярная, язычная поверхности Vestibular, lingual surface	Трещины и естественные анатомические углубления, пришеечная область, контактные поверхности Cracks and natural anatomical grooves, cervical area, contact surfaces	Вестибулярная, язычная поверхности Vestibular, lingual surface
Количество пятен Number of spots	Множественные Multiple	Чаще единичные More often single	Чаще единичные More often single
Проницаемость для красителя Permeability for dye	Не увеличена Not increased	Увеличена значительно Increased significantly	Не увеличена Not increased
Изменения пятна с возрастом Spot changes with age	С возрастом может исчезнуть. Чаще остаются на всю жизнь With age it may disappear. More often remain for life	Не исчезает Does not disappear	
Содержание фтора в воде Fluorine content in water	Содержание фтора выше нормы Fluorine content above normal	Содержание фтора ниже нормы Fluorine content below normal	Не имеет значения No object

Заключение

Проведенный анализ клинических и анамнестических данных пациентов ЛРНЦ «Русское поле» демонстрирует практически отсутствие у стоматологов в Москве и регионах необходимой настороженности в отношении лучевых поражений, в вопросах профилактики и лечения лучевого кариеса. Вместе с тем медленное развитие зубов, отсроченный характер токсичности ПОТ, недостаточно настороженное отношение врачей-детских стоматологов общей сети к указанному контингенту пациентов, не позволяют своевременно диагностировать и предотвращать прогрессирующие изменения в ротовой полости в отдаленном периоде после окончания ПОТ [3, 56].

Российскими стоматологами проводится недостаточная профилактика лучевых поражений у детей, несмотря на то, что в мире наработаны соответствующие программы с использованием амифостина, фторидов, установки стеклоиономерных пломб и др. [57–59].

На сегодняшний день нет единого мнения о клинической картине лучевого кариеса, особенностях течения заболевания и тактике лечения. Нет данных о зависимости между режимами фракционирования облучения и лучевыми повреждениями твердых тканей зубов. Поэтому необходимо проведение более детального исследования в периоде диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. Effinger K.E., Miglierati C.F., Hudson M.M., McMullen K.P., Kaste S.C., Ruble K., Guilcher G.M., Shah A.J., Castellino S.M. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer. Support Care Cancer 2014;22(7):2009–19. doi: 10.1007/s00520-014-2260-x.
3. Gupta N., Pal M., Rawat S., Grewal M.S., Garg H., Chauhan D., Ahlawat P., Tandon S., Khurana R., Pahuja A.K., Mayank M., Devnani B. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. Natl J Maxillofac Surg 2015;6(2):160–6. doi: 10.4103/0975-5950.183870.
4. Peterson D.E., Doerr W., Hovan A., Pinto A., Saunders D., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T. Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies and future studies. Support Care Cancer 2010;18(8):1081–7. doi: 10.1007/s00520-010-0898-6.
5. Галонский В.Г., Радкевич А.Л., Казанцева Т.В., Казанцев М.Е., Шушакова А.А. Распространенность и интенсивность поражения твердых тканей зубов после комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области. Сибирское медицинское обозрение 2012;3:70–4. [Galonsky V.G., Radkevich A.L., Kazantseva T.V., Kazantsev M.E., Shushakova A.A. The prevalence and intensity of damage to the hard tissues of teeth after the combined and radiation treatment of malignant tumors of the maxillofacial area. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review 2012;3:70–4. (In Russ.)].
6. Детская терапевтическая стоматология [Электронный ресурс]. Национальное руководство. Под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 (серия «Национальные руководства»): <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440193.html>. [Children's therapeutic dentistry [Electronic resource]. National leadership. Ed. V.C. Leontyev, L.P. Kiselnikova. M.: GEOTAR-Media,

- 2016 ("National Guidelines" series): <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN97859704440193.html>. (In Russ.).
7. Tafere Y., Chanie S., Dessie T., Gedamu H. Assessment of prevalence of dental caries and the associated factors among patients attending dental clinic in Debre Tabor general hospital: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2018;18(1):119. doi: 10.1186/s12903-018-0581-8.
 8. Watanabe M., Wang D.-H., Ijichi A., Shirai C., Zou Y., Kubo M., Takemoto K., Masatomi C., Ogino K. The Influence of Lifestyle on the Incidence of Dental Caries among 3-Year-Old Japanese Children. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(12):12611–22. doi: 10.3390/ijerph111212611.
 9. Haworth S., Shungin D., van der Tas J.T., Vucic S., Medina-Gomez C., Yakimov V., Feenstra B., Shaffer J.R., Lee M.K., Standl M., Thiering E., Wang C., Bonnelykke K., Waage J., Jessen L.E., Norrisgaard P.E., Joro R., Seppälä I., Raitakari O., Dudding T., Grgic O., Ongkosuwo E., Vierola A., Eloranta A.M., West N.X., Thomas S.J., McNeil D.W., Levy S.M., Slayton R., Nohr E.A., Lehtimäki T., Lakka T., Bisgaard H., Pennell C., Kühnisch J., Marazita M.L., Melbye M., Geller F., Rivadeneira F., Wolvius E.B., Franks P.W., Johansson I., Timpson N.J. Consortium-based genome-wide meta-analysis for childhood dental caries traits. *Hum Mol Genet* 2018;27(17):3113–27. doi: 10.1093/hmg/ddy237.
 10. Shaghaghian S., Abolvardi M., Akhlaghian M. Factors Affecting Dental Caries of Preschool Children in Shiraz, 2014. *J Dent (Shiraz)* 2018;19(2):100–8. PMID: 29854883.
 11. Боровский Е.В., Леонтьев В.К., Максимовская Л.Н. Нарушения процесса реминерализации твердых тканей зуба и принципы его регуляции. *Стоматология* 1984;5:19–22. [Borovskiy E.V., Leontyev V.K., Maksimovskaya L.N. Violations of the process of remineralization of tooth hard tissues and principles of its regulation. *Stomatologiya = Dentistry* 1984;5:19–22. (In Russ.).]
 12. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. М.: ГЕОТАР-Мед, 2008. 215 с. [Vavilova T.P. Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity. M.: GEOTAR-Med, 2008. 215 p. (In Russ.).]
 13. Виноградов А.Ф. Основы формирования здоровья. Т.: РИЦ ТГМА, 2004. 122 с. [Vinogradov A.F. Basics of health formation. T.: RIC TGMA, 2004. 122 p. (In Russ.).]
 14. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 9):1647–8. PMID: 12665545.
 15. Jernvall J., Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 2000;92(1):19–29. PMID: 10704885.
 16. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Version 5.0. Children Oncology Group, 2018. Available: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
 17. Küpeli S., Varan A., Ozyar E., Atahan I.L., Yalçın B., Kutluk T., Akyüz C., Büyükpamukçu M. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(4):454–8. doi: 10.1002/pbc.20433.
 18. Алексеева С.Р. Комплексная этиотропная терапия сиаалоаденитов, осложненных пародонитом. Российский стоматологический журнал 2014;2:22–4. [Aleksееva S.R. Complex etiotropic therapy of sialadenitis complicated by periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal* 2014;2:22–4. (In Russ.).]
 19. Raney R.B., Asmar L., Vassilopoulou-Sellin R., Klein M.J., Klein M.J., Donaldson S.S., Green J., Heyn R., Wharam M., Glicksman A.S., Gehan E.A., Anderson J., Maurer H.M. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(4):362–71. PMID: 10491544.
 20. Oğuz A., Cetiner S., Karadeniz C., Alpaslan G., Alpaslan C., Pinarlı G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 2004;112(1):8–11. PMID: 14871187.
 21. Апрытин С.А., Митрофанов В.И. Особенности комплекса медикаментозной и инструментальной обработки корневых каналов. *Эндодонтия Today* 2007;2:64–8. [Apryatin S.A., Mitrofanov V.I. Features of the complex drug and instrumental treatment of root canals. *Endodontiya Today = Endodontics Today* 2007;2:64–8. (In Russ.).]
 22. Арчакова М.В., Цымбал Т.Н. EndoREZ – новый лидер двойного отверждения. *Эндодонтия Today* 2007;2:84–5. [Archakova M.V., Tsybmal T.N. EndoREZ – the new double cure leader. *Endodontiya Today = Endodontics Today* 2007;2:84–5. (In Russ.).]
 23. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 240 с. [Bardychev M.S., Tsyb A.F. Local radiation damage. M.: Medicina, 1985. 240 p. (In Russ.).]
 24. Mladosičová B., Jurkovič R., Izakovičová H.L. Dental abnormalities after treatment for childhood cancer. *Klin Onkol* 2015;28(1):20–3. PMID: 25692751.
 25. Wolden S.L., Zelefsky M.J., Kraus D.H., Rosenzweig K.E., Chong L.M., Shaha A.R., Zhang H., Harrison L.B., Shah J.P., Pfister D.G. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1105–10. doi: 10.1200/jco.2001.19.4.1105.
 26. Боровский Е.В., Сазонов Н.И. Изменение проницаемости эмали зубов после дистанционного гамма-облучения нижней челюсти. *Стоматология* 1978;6:1–5. [Borovskiy E.V., Sazonov N.I. Changes in the permeability of tooth enamel after gamma irradiation of the lower jaw. *Stomatologiya = Dentistry* 1978;6:1–5. (In Russ.).]
 27. Боровский Е.В., Сегень И.Т. Состояние твердых тканей зубов в зависимости от дозы и локализации облучения. *Стоматология* 1973;2:16–8. [Borovskiy E.V., Segen I.T. The state of hard dental tissue depending on the dose and localization of radiation. *Stomatologiya = Dentistry* 1973;2:16–8. (In Russ.).]
 28. Барер Г.М. Особенности клинических проявлений постлучевых поражений зубов. *Стоматология* 1982;4:29–31. [Barer G.M. Features of the clinical manifestations of post-radiation lesions of the teeth. *Stomatologiya = Dentistry* 1982;4:29–31. (In Russ.).]
 29. Иванова Л.А. Клиника и профилактика постлучевых поражений зубов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981. 25 с. [Ivanova L.A. Clinic and prevention of post-radiation lesions of teeth. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 1981. 25 p. (In Russ.).]
 30. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: Медицина, 2006. 416 с. [Leontyev V.K., Pakhomov G.N. Prevention of dental diseases. M.: Medicina, 2006. 416 p. (In Russ.).]
 31. Нуриева Н.С. Особенности протезирования после хирургического лечения злокачественных опухолей орорфарингеальной зоны. *Уральский медицинский журнал* 2010;12:105–8. [Nurieva N.S. Features of prosthetics after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2010;12:105–8. (In Russ.).]
 32. Боровский Е.В., Хубутия Н.Г. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения зубов с осложнениями кариеса. *Клиническая стоматология* 2006;38(2):6–9. [Borovskiy E.V., Khubutiya N.G. Clinical and radiological evaluation of the effectiveness of dental treatment with complications of caries. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry* 2006;38(2):6–9. (In Russ.).]
 33. Барер Г.М., Иванчикова Г.И., Назарова Л.А. Изменения ультраструктуры твердых тканей зубов после местного облучения. *Стоматология* 1977;1:4–7. [Barer G.M., Ivanchikova G.I., Nazarova L.A. Changes in the ultrastructure of hard dental tissues after local irradiation. *Stomatologiya = Dentistry* 1977;1:4–7. (In Russ.).]
 34. Обухов Ю.А., Жуковская Е.В., Карелин А.Ф. Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твердых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований. *Онкопедиатрия* 2015;2(4):420–3. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1470. [Obukhov Yu.A., Zhukovskaya E.V., Karelin A.F. The problem of diagnosis and correction of the pathological state of hard tissues of teeth in children and adolescents cured of malignant tumors. *Onkopediatriya = Oncoepidemiology* 2015;2(4):420–3. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1470. (In Russ.).]
 35. Dahlöf G., Bågesund M., Ringdén O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(6):479–83. doi: 10.1038/sj.bmt.1700919.
 36. Hong C.H., Napeñas J.J., Hodgson B.D., Stokman M.A., Mathers-Stauffer V., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T.; Dental Disease Section, Oral Care Study Group, Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1007–21. doi: 10.1007/s00520-010-0873-2.
 37. Лучевой кариес: клиническая картина, вопросы лечения. [Электронный ресурс]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (дата обращения 20.08.2018).

- [Radiation caries: clinical picture, treatment issues. [Electronic resource]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)].
38. Барер Г.М., Назаров Г.И. Повреждение зубов после лучевой терапии злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Стоматология 1965;6:23–6. [Barer G.M., Nazarov G.I. Damage to the teeth after radiation therapy of malignant tumors of the maxillofacial area. Stomatologiya = Dentistry 1965;6:23–6. (In Russ.)].
 39. Назаров Г.И. Изменение зубов и челюстей после локального гамма-облучения. Медицинская радиология 1975;8:75–6. [Nazarov G.I. Change of teeth and jaws after local gamma irradiation. Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology 1975;8:75–6. (In Russ.)].
 40. Cubukcu C.E., Sevinir B. Dental health indices of long-term childhood cancer survivors who had oral supervision during treatment: a case-control study. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(7):638–46. doi: 10.1080/08880010802237849.
 41. Боровский Е.В., Макеева И.М., Скатова Е.А. Реставрация лучевого кариеса зубов. Клинический пример. Стоматология детского возраста и профилактика 2012;11(2):11–9. [Borovsky E.V., Makeeva I.M., Skatova E.A. Restoration of radial caries of teeth. Clinical example. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Prevention 2012;11(2):11–9. (In Russ.)].
 42. Rothstein J.P. Radiation therapy and oral care. *Dent Today* 2005;24(3):66–8, 70–1; quiz 71, 61. PMID: 15816662.
 43. Murdoch-Kinch C.A., Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc* 2011;93(7):28–37. PMID: 21888251.
 44. Изменения в полости рта при лучевой терапии. [Электронный ресурс]: <http://terastom.com/izmeneniya-v-polosti-rta-pri-luchevoy-terapii.html> (дата обращения 10.10.2018). [Changes in the oral cavity during radiation therapy. [Electronic resource]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (appeal date 10.10.2018). (In Russ.)].
 45. Hu J.Y., Li Y.Q., Smales R.J., Yip K.H. Restoration of teeth with more viscous glass ionomer cements following radiationinduced caries. *Int Dent J* 2004;52(6):445–8. PMID: 12553399.
 46. Барер Г.М. Осложнения, возникающие в несанированной полости рта при лучевой терапии новообразований. В кн.: Теория и практика стоматологии. Том 8. М.: Московский медицинский стоматологический институт, 1965. С. 140–141. [Barer G.M. Complications occurring in the unsaved oral cavity during radiation therapy of tumors. In: Theory and practice of dentistry. V. 8. М.: Moscow Medical Dental Institute, 1965. Pp. 140–141. (In Russ.)].
 47. Дмитриева Е.Ф., Нуриева Н.С. Лучевой кариес: клиническая картина, вопросы лечения. [Электронный ресурс]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-kariesklinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (дата обращения: 15.11.2018). [Dmitrieva E.F., Nurieva N.S. Radiation caries: clinical picture, treatment issues. [Electronic resource]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (appeal date 15.11.2018). (In Russ.)].
 48. Brennan M.T., Elting L.S., Spijkervet F.K.L. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies. Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Supportive Care in Cancer* 2010;18(8):979–84. doi:10.1007/s00520-010-0856-3.
 49. Hovan A.J., Williams P.M., Stevenson-Moore P., Wahlin Y.B., Ohrn K.E., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T.; Dysgeusia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Supportive Care in Cancer* 2010;18(8):1081–7. doi:10.1007/s00520-010-0902-1.
 50. Решетов И.В., Сукорцева Н.С., Святославов А.С., Шевалгин А.А., Кудрин Г.Н., Насилевский П.А. Робот-ассистированные вмешательства в лечении злокачественных новообразований головы-шеи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2018;7(2):43–50. [Reshetov I.V., Sukortseva N.S., Svyatoslavov D.S., Shevalgin A.A., Kudrin K.G., Nasilevsky P.A. Robot-assisted interventions in the treatment of malignant head and neck neoplasms. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal them. P.A. Herzen* 2018;7(2):43–50. doi: 10.17116/onkolog20187243-50. (In Russ.)].
 51. Evidence-Based Management Strategies for Oral Complication from Cancer Treatment. [Электронный ресурс]: https://www.mascc.org/assets/documents/Oral_Care-Summary-Oral_Complications_Systematic_Reviews.pdf (дата обращения 02.09.2018).
 52. Summary of evidence-based oral care study group, multinational association for supportive care in cancer/international society of oral oncology clinical practice guidelines for care of patients with other oral complications. [Электронный ресурс]: https://www.mascc.org/assets/documents/Oral_Care-Summary_of_Evidence_Table.pdf (дата обращения 02.09.2018).
 53. Сидоренко Л.В., Бронин Г.О., Брынза Е.В., Володин Н.Н., Жуковская Е.В., Обухов Ю.А., Панкратьева Л.Л., Скрипкин А.В., Фукс О.Ю. Организационные аспекты восстановительного лечения у пациентов с онкологическими, гематологическими заболеваниями по опыту работы лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле». Педиатрический вестник Южного Урала 2015;1:21–3. [Sidorenko L.V., Bronin G.O., Brynza E.V., Volodin N.N., Zhukovskaya E.V., Obukhov Yu.A., Pankratieva L.L., Skripkin A.V., Fuchs O.Yu. Organizational aspects of rehabilitation treatment in patients with cancer, hematological diseases. Experience treatment and rehabilitation research center «Russian field». *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural* 2015;1:21–3. (In Russ.)].
 54. Avşar A., Elli M., Darka O., Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(6):781–9. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.029
 55. Иванова Л.А. Профилактика постлучевых поражений зубов. Методические рекомендации. Пермь, 1987. 11 с. [Ivanova L.A. Prevention of postradiation of teeth. Guidelines. Perm, 1987. 11 p. (In Russ.)].
 56. Barker G.J., Epstein J.B., Williams K.B., Gorsky M., Raber-Durlacher J.E. Current practice and knowledge of oral care for cancer patients: a survey of supportive health care providers. *Support Care Cancer* 2005;13(1):32–41.
 57. Rudat V., Meyer J., Momm F., Bendel M., Henke M., Strnad V., Grötz K., Schulte A. Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1339–43. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00768-9.
 58. Jham B.C., Reis P.M., Miranda E.L., Lopes R.C., Carvalho A.L., Schepher M.A., Freire A.R. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Investig* 2008;12(1):19–24. doi: 10.1007/s00784-007-0149-5.
 59. Wogelius P., Dahllöf G., Gorst-Rasmussen A., Sørensen H.T., Rosthøj S., Poulsen S. A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1221–6. doi: 10.1002/pbc.21464.

Статья поступила в редакцию: 14.09.2018. Принята в печать: 10.11.2018.

Article was received by the editorial staff: 14.09.2018. Accepted for publication: 10.11.2018.

Нейробиология сна и инсомния у детей с опухолями центральной нервной системы

Н.А. Андреева, Э.В. Кумирова

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

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Инсомния — распространенный симптом у детей со злокачественными заболеваниями, особенно у пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Однако этому осложнению уделяется мало внимания в ходе терапии злокачественных новообразований. Инсомния нарушает качество жизни ребенка и его ближайшего окружения. В представленной статье подробно рассматриваются этиология, патогенез и диагностика данного симптома и предлагаются методы лечения этой патологии с описанием 2 клинических случаев, подтверждающих многообразную природу инсомнии при опухолях ЦНС. Таким образом, акцентируется важность индивидуального подхода к терапии инсомнии.

Ключевые слова: педиатрия, нарушения сна, инсомния, опухоли центральной нервной системы, терапия инсомнии, орексин

Для цитирования: Андреева Н.А., Кумирова Э.В. Нейробиология сна и инсомния у детей с опухолями центральной нервной системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):51–9.

Neurobiology of sleep and insomnia in children with CNS tumors

N.A. Andreeva, E.V. Kumirova

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

Insomnia is a common symptom in children with malignant diseases and especially in children with tumors of the central nervous system (CNS). However, little attention is paid this complication during the therapy of malignant neoplasms. Insomnia violates the quality of life of children and their immediate surroundings. In this article, the etiology, pathogenesis, and diagnostics are discussed in detail, and methods for treating this pathology are presented with two clinical cases confirming the diverse nature of insomnia in CNS tumors. Thus, the importance of an individual approach to the therapy of insomnia is emphasized.

Key words: pediatrics, sleep disorders, insomnia, CNS tumors, insomnia therapy, orexin

For citation: Andreeva N.A., Kumirova E.V. Neurobiology of sleep and insomnia in children with CNS tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):51–9.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andre180593@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

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>

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: andre180593@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

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>

Вклад авторов

Н.А. Андреева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Э.В. Кумирова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научная редакция статьи, написание текста рукописи

Authors' contributions

N.A. Andreeva: design of the article, the 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, composing a resume

E.V. Kumirova: design of the article, the analysis of scientific material, scientific editing of the article, writing the text of the manuscript

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

Нарушение сна (инсомния) у онкологических пациентов диагностируется в 2–3 раза чаще, чем в обычной популяции [1, 2]. Так, среди относительно здорового взрослого населения инсомния встречается в 13–33 % случаев, тогда как у 30–50 % больных онкологических заболевания инициально ассоциируются с этим симптомом. В то же время известно, что у 23–44 % онкологических пациентов инсомния выявляется через 2–5 лет после диагностики злокачественного новообразования (ЗНО) [3].

В структуре причин нарушений сна у детей преобладают опухоли головного мозга, это примерно 90 % всех случаев ЗНО [3]. Эта цифра достаточно велика, так как опухоли мозга у детей составляют около 20 % всех ЗНО, занимая 2-е место в структуре детских онкологических заболеваний [4].

Нарушения сна могут развиваться как задолго до постановки диагноза, презентирова симптомом заболевания, так и во время лечения или даже через некоторое время после окончания терапии. Среди детей, излечившихся от новообразований центральной нервной системы (ЦНС), много тех, которые, став взрослыми, страдают от инсомнии. Однако до сих пор нет данных о распространенности и корреляции патологии в этой популяции. Известны негативные последствия не леченной инсомнии, которая считается независимым негативным предиктором исхода онкологического заболевания [3, 5].

Причин инсомнии много и они очень разнообразны (рис. 1). Нарушения цикла сон–бодрствование ведут к возникновению дисбаланса в организме и, как следствие, к нарушению качества жизни пациента, что может отсрочить терапию основного заболевания. Кроме того, показано, что нарушения сна у растущего организма влияют на психическое, когнитивное, эмоциональное и социальное развитие ребенка [3, 6], поэтому чрезвычайно важно сохранить нормальный режим сна больного как во время терапии, так и после ее завершения.

Чтобы разобраться в сущности проблемы, нужно определиться с физиологией цикла сон–бодрствование и патофизиологией инсомнии.

В жизни человека присутствуют 2 основных процесса: бодрствование и сон. Сон состоит из 2 фаз – медленной и быстрой, в сумме составляющей 90–100 мин. Причем в первой трети всего периода сна доминирует медленная фаза, в последней трети – быстрая. За период сна происходит смена 3–4 таких циклов.

В соответствии с рекомендациями A. Kales и A. Rechtschaffen в фазе медленного сна (NREM – от англ. *non rapid eye movement*, нет быстрых движений глаз) до 2007 г. выделяли 4 стадии: RK1 (Rechtschaffen и Kales), RK2, RK3, RK4 [7]. В 2007 г. Американская академия медицины сна (AASM, American Academy of Sleep Medicine) соединила RK3 и RK4 и разделила фазу NREM-сна на 3 стадии: N1 (RK1), N2 (RK2), N3 (RK3 + RK4) [8]. В основе выделения данных

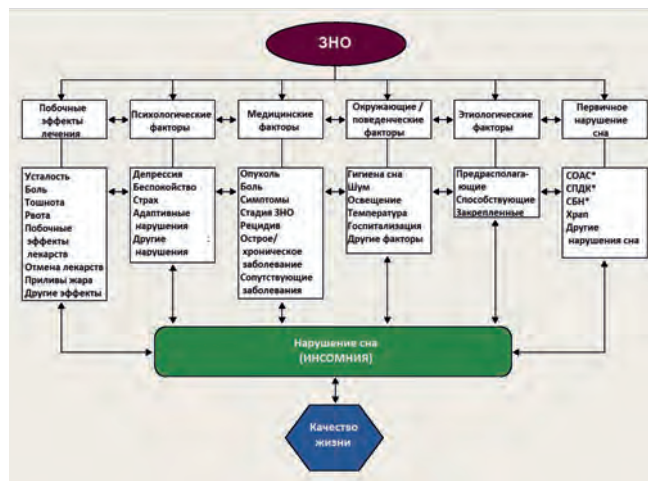


Рис. 1. Факторы, приводящие к нарушению сна у пациентов со ЗНО [3]: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, СПДК – синдром периодических движений конечностей, СБН – синдром беспокойных ног

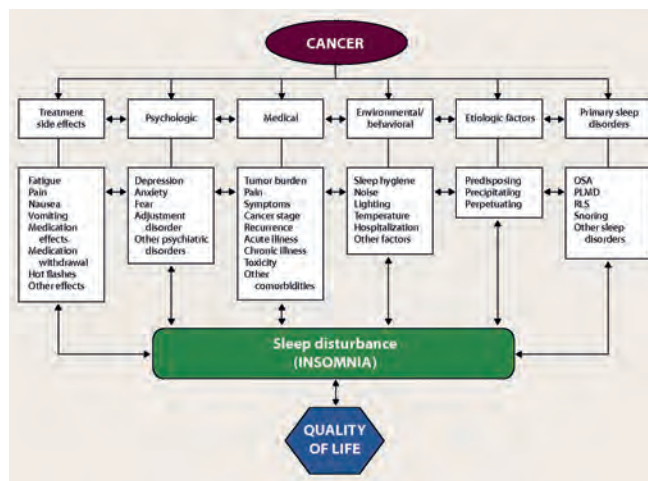


Fig. 1. Factors leading to sleep disorders in patients with malignant tumors [3]: OSA – obstructive sleep apnea syndrome, PLMD – periodic limb movement disease, RLS – restless legs syndrome

стадий NREM-сна, а также REM-сна (от англ. *rapid eye movement*, быстрое движение глаз) лежат основной ритм электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время конкретной стадии и тонус отдельных групп мышц на электроокулограмме и электромиограмме верхних и нижних конечностей.

Первая стадия NREM-сна (N1) – SREM (от англ. *slow rolling eye movements*, медленные качающиеся движения глаз), длительность 5–10 мин [9, 10].

Вторая стадия медленного сна (N2) – легкий сон, занимающий 45–55 % общего времени сна. В этой стадии на ЭЭГ фиксируются так называемые сонные веретена, в этот момент происходит отключение сознания. В паузы между веретенами, возникающими примерно 2–5 раз в минуту, человека легко разбудить [9, 10].

Далее следует медленноволновой сон (N3), или дельта-сон, который состоит из 3-й (сон умеренно глубокий) и 4-й (глубокий) стадии. При этом на ЭЭГ определяются так называемые дельта-волны [9, 10].

Быстрая фаза сна – REM-сон – характеризуется дисинхронной ЭЭГ, когда регистрируются разные типы волн, характерные как для сна, так и для пери-

ода бодрствования. Первый эпизод REM-сна наступает через 70–90 мин с момента засыпания и длится 5–10 мин. По ходу сна длительность последующих эпизодов REM нарастает, достигая нескольких десятков минут в утренние часы. У взрослого человека доля REM-фазы составляет 20–25 % общего времени сна. Для быстрого сна также характерна переоценка временных интервалов: человек может спать всего минуту, а по субъективным впечатлениям кажется, что прошел час [9, 10].

Недостаток сна (менее 5 ч в сутки, гипосомния, или изменение соотношений длительности NREM-REM-фаз сна) в течение нескольких недель считается фактором риска развития бессонницы [9].

Необходимость во сне меняется с возрастом человека. Так, новорожденным требуется 16 ч сна в день, в 3–5 лет – 10 ч. Детям дошкольного возраста необходим как дневной, так и ночной сон, тогда как взрослым достаточно ночного сна в 7,5–8 ч в день, но в старческом возрасте необходимость в дневном сне снова возвращается [9].

У новорожденных детей примерно 50 % всего времени составляет REM-сон, но к 6 годам это время снижается до 25 %, как у взрослых. Новорожденные дети сразу засыпают, и у них начинается REM-фаза или активный сон, который сопровождается беспокойными подергиваниями рук, ног и лицевой мускулатуры. NREM-REM-цикл устанавливается к 3-месячному возрасту, к 10 годам устанавливается типичный «взрослый» цикл сна [9].

Состояние бодрствования поддерживается активирующими кору больших полушарий мозга подкорковыми структурами. Мозг обеспечивает сознание, когда в нем в избытке выделяются нейромедиаторы бодрствования. Бодрствование контролируется восходящей системой ретикулярной формации. Центр бодрствования находится в латеральном гипоталамусе и представляет собой группу нейронов, выделяющих медиатор – гипокретин (орексин). Выделяют 2 типа орексина – А и В, которые опосредованно действуют через 2 рецептора, связанных с трансмембранным G-белком клеток. При этом рецептор 1-го типа связывается только с орексином А, а рецептор 2-го типа является неселективным [9–11].

Орексиновых нейронов немного, но их аксоны сильно ветвятся и иннервируют множество клеток в коре и активирующих системах головного мозга. Орексиновые нейроны выделяют все основные нейромедиаторы: ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), мозговые амины [11].

Орексиновые нейроны тесно взаимодействуют с нейронами, содержащими меланинконцентрирующий гормон. Эта система является тормозной по отношению к нейронам орексина. Клетки неактивны во время бодрствования и максимально активны во время быстрого сна [9–11].

Цикличность процесса сон–бодрствование происходит благодаря существованию циркадных ритмов.

Циркадные ритмы имеют эндогенное происхождение и называются внутренними часами. Центральный пейсмейкер локализован в супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса, получающего информацию через ретиногипоталамический тракт, который, в свою очередь, посылает информацию в другие части гипоталамуса, верхний шейный ганглий (ВШГ) и эпифиз, где синтезируется мелатонин. Через мультисинаптические связи и через норадренергические пути эпифиза СХЯ контролирует активность ВШГ. Этот механизм позволяет в светлое время суток подавлять продукцию мелатонина эпифизом, соответственно он синтезируется только в темное время суток. Мелатонин реципрокно активирует ВШГ через мелатониновые рецепторы (MT1, MT2). Серотонинергические пути из ядра шва модулируют ВШГ через рецепторы 5-HT2c. Максимальная секреция мелатонина происходит в промежутке с 3 до 5 ч утра. Усиленная продукция мелатонина в течение ночи способствует восстановлению гомеостаза нейронов и периферических тканей [9, 10].

Молекулярные механизмы действия мелатонина в ЦНС плохо изучены. Известно, что мелатонин увеличивает концентрацию ГАМК в мозге и потенцирует ее ингибиторный эффект. Таким образом, активность ГАМК-А-рецепторов зависит от концентрации мелатонина, и она больше ночью. Также мелатонин уменьшает допаминергическую передачу в стриатуме, что ведет к уменьшению высвобождения нейронами глутамата [10].

В ночное время наблюдается высокий уровень мелатонина и низкий серотонина, что также влияет на циркадный ритм. Нарушение циркадного ритма более характерно для пациентов с опухолями ЦНС вследствие дисбаланса синтеза этих гормонов. Более того, онкологические заболевания в целом, и особенно новообразования ЦНС с локализацией в гипоталамусе, в частности в СХЯ, и эпифизе, возможно, влияют на нормальный циркадный ритм [6].

Циклическая активность нейронов СХЯ регулируется специальными генами, которые, изменяя свою активность в течение 24 ч, задают ритм экспрессии других генов, отвечающих за клеточные процессы, и таким образом модулируют циркадные ритмы. Описаны основные циркадные гены: *Period1-3 (Per)*, *cryptochrome (Cry1, Cry2)*, *Clock*, *brain and muscle ARNT-like 1 (Bmal 1)* [10]. Комбинированное действие положительной и отрицательной обратной связей создает молекулярные сигналы, которые надежно повторяются точно во времени, формируя 24-часовой цикл в СХЯ. Эти сигналы запускают каскады внутриклеточных событий, включая изменение мембранного потенциала, определяя возбудимость и пейсмейкерную активность нейронов [10].

Центральные гены циркадного ритма поддерживают тканевую гомеостаз и участвуют в развитии опухоли. Нарушения центрального ритма коррелируют с различными формами рака у человека. Это доказательство

того, что дисфункции связей биологических часов патогенетичны для рака. Главный циркадный водитель ритма находится в СХЯ, он поддерживает эндогенные ритмы и контролирует множество периферических ритмов. Есть данные о том, что нарушения циркадного ритма ускоряют опухолевую прогрессию, поэтому, возможно, восстановление циркадного ритма позволит улучшить прогноз основного заболевания [12].

Другой механизм, предположительно участвующий при рак-опосредованном повреждении циркадного ритма, реализуется через гипоталамическое повреждение, которое приводит к дисфункции гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы и/или СХЯ. При этом количество кортизола в ночное время меньше нижней границы нормы, что само по себе плохо влияет на сон, а в дальнейшем может приводить к нарушениям циркадного ритма. Проведенные исследования позволяют предположить, что нарушение уровня кортизола опосредовано через снижение выработки кортикотропин-рилизинг гормона приводит к снижению секреции адренокортикотропного гормона и, в конечном итоге, к снижению продукции кортизола [6].

AASM определяет инсомнию как неспособность инициировать или поддерживать сон, включая неадекватную продолжительность сна, раннее пробуждение, или плохое качество сна, связанное с чувством неполного восстановления организма и чувством невысыпания утром, приводящее к общей неудовлетворенности сном и нарушению дневного функционирования [13].

В Руководстве по психиатрическим нарушениям DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013) [14] нет специальной классификации инсомнии для педиатрической практики. Нарушения сна определяются по общим критериям для детей и взрослых, хотя в некоторых случаях развитие нарушений сна у детей очень специфично.

Так, в DSM-5 инсомния классифицируется как транзиторная, острая и хроническая проблема [14].

Транзиторная инсомния длится не более недели и является следствием тех же факторов, которые вызывают острую инсомнию. Ее последствия — сонливость и нарушение психомотормного поведения — аналогичны последствиям лишения сна.

Острая инсомния — это неспособность к полноценному фазовому сну, продолжающаяся не более месяца. Инсомния выявляется при трудностях с засыпанием или поддержанием сна, или когда сон имеет неудовлетворительное качество. Эти проблемы возникают, несмотря на адекватные возможности и условия для сна, и именно они чаще приводят к проблемам с дневным функционированием. Острая бессонница также известна как краткосрочная инсомния или инсомния, связанная со стрессом.

Хроническая инсомния длится более месяца. Она развивается в результате разных причин или же может

быть первичным нарушением. Люди с высоким уровнем гормонов стресса или изменением уровня цитокинов чаще других имеют хроническую инсомнию, в результате чего развивается мышечная усталость и/или умственная усталость, галлюцинации, двоение в глазах.

Существует и другая классификация инсомнии — Международная классификация нарушений сна ICSD-III (International Classification of Sleep Disorders, 2013) [13], которую применяют в некоторых странах, в том числе и в России.

В соответствии с этой классификацией выделяют:

- кратковременные нарушения сна (до 3 мес);
- хроническое нарушение сна (более 3 мес);
- другие нарушения сна [13].

Инсомния — это клинический диагноз. Для его постановки необходимо наличие как минимум одного из 3 симптомов:

- затруднения с засыпанием (у детей к таковым относят также и невозможность самостоятельно заснуть без присутствия родителя/воспитателя);
- затруднения с поддержанием сна, в частности невозможность быстро вернуться ко сну после пробуждения ночью;
- пробуждение ранним утром с последующей неспособностью заснуть.

Существуют также добавочные критерии (необходим как минимум один):

- нарушения сна, приводящие к социальным, профессиональным, образовательным, поведенческим или иным жизненно важным проблемам;
- затруднения с засыпанием, возникающие как минимум 3 ночи в неделю;
- сложности со сном, длящиеся как минимум 3 мес;
- трудности с засыпанием, несмотря на наличие подходящих условий и обстоятельств для сна;
- нарушения сна, которые не спровоцированы лекарствами и прочими психоактивными веществами (алкоголь, никотин, наркотики);
- сопутствующая психиатрическая или неврологическая патология, не объясняющая наличие инсомнии [14].

Существует мнемоника, позволяющая быстро оценить наличие нарушений сна: BEARS (B — bedtime issues, проблемы со сном; E — excessive daytime sleepiness, чрезмерная дневная сонливость; A — night awakenings, ночные просыпания, R — regularity and duration of sleep, регулярность и продолжительность сна; S — snoring, храп) [9].

Выделяют следующие факторы риска для развития инсомнии, вызванной ЗНО:

- предрасполагающие (женский пол, старший возраст, гипертоническая болезнь, индивидуальный или семейный анамнез нарушений сна, индивидуальный или семейный анамнез нарушений в мотивационно-волевой и эмоциональных сферах сознания, наличие текущего диагноза нарушения настроения или желаний);
- способствующие (психофизиологический дистресс, иммунологические или терморегуляторные

изменения, трансплантация костного мозга, боль, гастроинтестинальный дистресс, респираторный дистресс, химиотерапия, радиотерапия, гормональная терапия, менопаузальный синдром, госпитализация, экзогенные факторы нарушения сна);

- закрепленные (избыточное проведение времени в постели, дневной сон, пониженная дневная активность, частая перемена времени сна и бодрствования, длительное использование лекарств или ненадлежащее использование лекарств; недостаточные знания, включая нереалистичные ожидания, ложное восприятие времени сна и качества, ложное определение дневной усталости, трудности распознавания различных причин дневной усталости) [4].

Наличие этиологического фактора, вызвавшего инсомнию, не всегда очевидно. В случаях с опухолью мозга можно выделить 2 наиболее важные группы этиологических факторов, приводящие к нарушениям сна: непосредственные и косвенные. Непосредственным фактором выступает механическое давление самой опухоли, либо повреждение важных центров головного мозга вследствие хирургического лечения, в особенности в области расположения гипоталамуса и моста, где находятся основные центры сна и бодрствования. Косвенными факторами могут выступать осложнения химио- и радиотерапии. Боль, усталость, тошнота, синдром ночного апноэ, тревожность, нарушение функции органов и систем также могут быть отнесены к косвенным факторам, нарушающим сон [4].

Неотъемлемой частью протоколов терапии ЗНО является применение глюкокортикостероидов (ГКС), в частности дексаметазона, который вызывает нарушения сна во время приема препарата. В своем исследовании М.Е. Robertson et al. показали зависимость между приемом кортикостероидов и развитием инсомнии у пациентов с рецидивами глиальных опухолей мозга. Так, 52 % больных, принимавших стероиды, имели какие-либо проявления инсомнии. Но, у 47 % пациентов, не получавших стероиды, также наблюдались признаки инсомнии [15].

Стероид-ассоциированная инсомния объясняется эффектами действия препаратов. Прием дексаметазона повышает уровень кортизола в крови, как во время стресса, при этом истощаются надпочечники. Стероиды вызывают нарушения медленного сна, т. е. засыпания [9, 16]. Кроме того, при приеме стероидов наблюдаются и другие побочные эффекты, в частности повышенный аппетит, раздражительность и тошнота, что также может привести к трудностям с инициацией и поддержанием сна [16].

Терапия инсомнии

Существуют 2 подхода к терапии инсомнии: нефармакологический и фармакологический. Предпочтение в терапии первичной инсомнии отдается нефармакологическому методу, который основан на улучшении гигиены сна при помощи различных при-

емов. Данный метод является безопасным и нетоксичным для организма, но требует много времени и усилий для получения результата.

Гигиена сна предполагает соблюдение режима сна, исключение факторов, неблагоприятно влияющих на сон (шум, холод, свет и т. д.), оформление комфортного микроокружения для сна, исключение из рациона продуктов с кофеином. Не рекомендуется использовать электронные технологии в спальне, так как это связано со снижением количества и качества сна у детей.

Поведенческая терапия включает несколько методов, которые подбираются индивидуально для каждой семьи:

1) немодифицированное исчезновение (unmodified extinction) — игнорирование всех капризов ребенка перед и во время сна;

2) градуированное исчезновение (graduate extinction) — менее эффективный метод, но более лояльный. При этом родители на любые капризы ребенка отвечают через некоторое время, период которого постепенно увеличивается;

3) планирование сна/засыпание в постели (sleep scheduling/bedtime fading) — ребенка нужно укладывать в тот момент, когда он начинает засыпать. Таким образом у ребенка формируется связь процесса сна с нахождением в постели. Далее так можно контролировать время отхода ко сну;

4) когнитивные стратегии (cognitive strategies) более подходят для подростков и взрослых людей. Они основаны на обучении пациента правильно настраиваться на сон;

5) стратегия релаксации (coping strategies) основана на расслаблении диафрагмальных мышц и мышечной релаксации.

Детям, у которых поведенческая терапия оказалась неэффективной, рекомендуется фармакологическое лечение.

При инсомнии, вызванной опухолевым заболеванием, этиологическое лечение, направленное на устранение основного заболевания, является основным, но не всегда быстрым процессом. Поэтому для лечения такого вида инсомнии следует применять патогенетическую терапию. Так, если имеется опухолевое образование, нарушающее синтез мелатонина (например, опухоль Pineal области), патогенетически обоснованным будет применение агонистов мелатониновых рецепторов. При локализации опухоли в гипоталамусе с нарушением дисбаланса нейромедиаторов эффективной будет медикаментозная коррекция данного дисбаланса. Но не всегда удастся выделить патогенетические пути, приводящие к нарушению сна.

В целях наиболее правильного подбора лекарственных препаратов для коррекции сна О. Bruni et al. предложили разделить инсомнию на следующие клинические группы:

- инсомния с моторной гиперактивацией, которая может быть связана с допаминергической дисфункцией;

- инсомния с преобладанием ночных пробуждений, которая по характеристике похожа на инсомнию при депрессии. В таком случае использование антидепрессантов может улучшить состояние ребенка;

- инсомния с многочисленными ночными пробуждениями и трудностями засыпания, которая презентуется в младенчестве и связана с аллергией на молоко либо гастроэзофагальными проблемами. В таком случае наблюдаются гистаминергические нарушения, при которых эффективными могут быть антигистаминные препараты [6].

Часто в протоколы терапии входят ГКС, обладающие широким спектром эффектов и являющиеся одним из основных методов достижения результатов в терапии основного заболевания. Механизмы глюкокортикоидов, приводящие к нарушению сна, до сих пор полностью не изучены. Хотя и известно, что снижение дозы ГКС или их отмена приводят к нивелированию побочных эффектов, не всегда возможно отказаться от их применения. В таком случае контролировать побочные эффекты в виде нарушений сна можно фармакологически, учитывая взаимодействие препаратов [15].

К сожалению, на данный момент четких рекомендаций для терапии инсомнии у детей нет. Лечение проводится на основе рекомендаций, разработанных для взрослых пациентов.

Американские рекомендации для терапии инсомнии у взрослых больных считают эффективными следующие лекарственные препараты: эзопиклон, рамелтеон, темазепам, триазолам, залеплон, золпидем, доксепин, суворексант. Дифенгидрамин, мелатонин, тиагабин, тразодон, L-триптофан, валериана не показали значительного эффекта по сравнению с плацебо [17].

Проведя ретроспективный анализ данных, E. Bardin et al. для лечения инсомнии у детей предложили следующие рекомендации:

1. Учитывая высокую частоту и серьезные последствия расстройств сна у детей, необходимо проводить оценку сна во время общих медицинских посещений с использованием таких инструментов, как дневники сна и составляющих BEARS (описание см. выше). Кроме того, необходимо провести оценку всех медицинских, психиатрических и неврологических расстройств.

2. Поведенческая терапия должна быть 1-й линией лечения бессонницы у детей.

3. Лекарственные средства следует рассматривать как метод 2-й линии. Большинство авторов предлагают использовать препараты мелатонина, однако отмечено, что эффективность лечения может оказаться недостаточной. Клонидин также имеет некоторые показания, при которых он может быть использован, но уточнить их невозможно, так как все исследования представляют собой ретроспективные обзоры единичных случаев. Рецептурные препараты, используемые у взрослых для лечения бессонницы, не рекомендуются для лечения бессонницы у детей и подростков, учитывая их недоказанную эффектив-

ность у данной категории пациентов. Если у ребенка диагностируется сопутствующее психиатрическое состояние, то к применению рекомендуются соответствующие лекарственные препараты. Например, если есть сопутствующая депрессия или тревога, в качестве терапии можно рекомендовать тразодон (ингибитор обратного захвата серотонина) или миртазапин (тетрациклический антидепрессант).

4. Если вышеупомянутые усилия недостаточны, клиницисту рекомендуется направить ребенка к специалисту по сну [1].

O. Bruni et al. также оценили эффективность некоторых препаратов в педиатрической практике. Антигистаминные препараты ввиду их седативного и гипнотического действия часто назначаются при проблемах со сном, однако их назначение сопряжено с укорочением REM-сна и возможным синдромом обструктивного ночного апноэ. Антигистаминные препараты 1-го поколения менее выражено изменяют архитектуру сна. Однако на сегодняшний момент нет однозначных исследований по эффективности применения данных препаратов при инсомнии [6].

Железо является кофактором для тирозин-гидроксилазы — фермента, ответственного за каталитическое превращение L-тирозина в допамин. Связь железа и нарушений сна до конца не изучена, но показано, что при повышении железа в крови продолжительность сна у детей с железодефицитной анемией удлиняется [6]. Лечение железом может быть начато при уровне ферритина в крови меньше 30 мкг/л и должно постоянно контролироваться [18].

L-5-гидрокситриптофан является предшественником серотонина и мелатонина. Он не ограничивает когнитивную функцию и не влияет на пробуждение. Эффективная доза для детей — 2 мг/кг [6].

Мелатонин синтезируется из L-5-гидрокситриптофана. Мелатонин не влияет на архитектуру сна. Его эффективная доза при лечении инсомнии составляет 0,05 мг/кг за 1–2 ч до сна [6].

Клоназепам ингибирует ГАМК-рецепторы. Доступно мало данных, позволяющих судить об эффективности и безопасности данного препарата у детей. У взрослых клоназепам входит в 1-ю линию терапии, но остается настороженность относительно его влияния на память. Также он вызывает отсроченную инсомнию и лекарственную зависимость [6, 19].

Клонидин — антигипертензивный препарат с седативными свойствами. Это центральный альфа-2-агонист, который уменьшает адренергическое влияние, но механизм седации остается неясным. Рандомизированных исследований по применению клонидина в педиатрии при инсомнии нет [6].

Применение витамина D связано с метаболизмом допамина. В некоторых исследованиях было показано влияние этого витамина на сон [6].

Золпидем используется у детей не так широко как у взрослых, поскольку в группах детей в возрасте 6–11 и 12–17 лет он оказался не более эффективным, чем плацебо [6].

Для детей практически не существует препаратов, одобренных FDA (Food and Drug Administration, США) для терапии инсомнии, в то время как список терапевтических опций для взрослых все время пополняется (таблица).

Препараты, одобренные FDA для лечения инсомнии (данные на 2016 г.)
FDA approved drugs for treating insomnia (data for 2016)

Препарат Drug	Возраст старше 18 лет Age over 18 years	Возраст младше 18 лет Age under 18 years
Темазепам Temazepam	+	Нет исследований No research
Флуразепам Flurazepam	+	Нет исследований No research
Этазолам Estazolam	+	Нет исследований No research
Триазолам Triazolam	+	Нет исследований No research
Золпидем Zolpidem	+	Нет исследований No research
Залеплон Zaleplone	+	Нет исследований No research
Эзопиклон Eszopiclone	+	Нет эффекта No effect
Доксепин Doxepin	+	Нет исследований No research
Дифенгидрамин Diphenhydramine	+	Минимальный эффект Minimal effect
Доксиламин Doxylamine	+	Нет исследований No research
Рамелтеон Ramelteon	+	Нет исследований No research
Суворексант Suvorexant	+	Нет исследований No research

Белсомра (суворексант) — препарат, одобренный FDA в августе 2016 г. для применения у лиц старше 18 лет. Суворексант — мощный селективный антагонист рецепторов орексина — разрешен к применению в США как эффективное, безопасное и хорошо переносимое снотворное. В отличие от большинства традиционных снотворных, действие которых основано на активации ГАМКергической системы, во сне, возникающем под действием суворексанта, значительную долю занимает быстрая фаза. В настоящее время идут исследования с селективными антагонистами рецептора орексина 2. Предполагается, что такие вещества продемонстрируют не меньшую эффективность при инсомнии, чем антагонисты обоих рецепторов, при этом они будут вызывать структурно более «естественный» сон и таким образом окажутся предпочтительными в лечении первичной инсомнии и коморбидных расстройств [20].

Клинические наблюдения

Мы приводим 2 клинических наблюдения за пациентами с опухолями ЦНС, которые имели нарушения сна и получали комплексное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Случай № 1. Мальчик, 11 лет, госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на шаткость походки, слабость, невнятность речи,

редкие поперхивания и клиникой ухудшения неврологической симптоматики (правосторонний гемипарез, атаксический синдром, бульбарный синдром). По месту жительства выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлена опухоль, субтотально поражающая мост с частичной компрессией 4-го желудочка (рис. 2). По данным визуализации и клиники установлен диагноз — диффузная глиома ствола головного мозга. Начата терапия дексаметазоном 8 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 16 мг/сут, которую он получал в течение 2 нед. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева начата стандартная общепринятая терапия — локальная лучевая терапия (ЛТ) на область ствола головного мозга с разовой дозой облучения 1,8 Гр до суммарной дозы 54,0 Гр в сочетании с монокимиотерапией темозоломидом из расчета 75 мг/м²/сут ежедневно на фоне ЛТ (в связи с признаками злокачественной глиомы по данным МРТ). Через 2 нед от начала ЛТ у пациента появились жалобы на нарушения сна, в частности на частые просыпания ночью. На этом этапе он продолжал получать кортикостероиды в дозе 16 мг в связи с тяжелой общемозговой симптоматикой (вялость) и бульбарными нарушениями. На ЭЭГ, выполненной в целях поиска причины нарушения сна, патологии не выявлено. Учитывая четкую связь появления жалоб с увеличением дозы ГКС, ситуация расценена как стероид-ассоциированная инсомния, в связи с чем доза дексаметазона уменьшена. С началом снижения дозы кортикостероидов отмечена положительная динамика со стороны состояния ребенка уже через неделю, с полным исчезновением симптомов инсомнии на 2-кратно сниженной дозе ГКС. В настоящее время основное лечение завершено, проводится динамическое наблюдение.

Случай № 2. Мальчик, 10 лет с диагнозом пинеобластома с поражением пинеальной области и метастазами в спинной мозг получил комплексное лечение (частичное удаление опухоли пинеальной области и химиолучевая терапия по протоколу HIT-MED 2014) с полным ответом на терапию (рис. 3, 4). Через 5 мес после окончания специфической терапии по результатам МРТ ЦНС выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического рецидива с локализацией метастазов по оболочкам шейного и грудного отделов спинного мозга, в правой гемисфере мозжечка без четких признаков поражения пинеальной области (рис. 5). В то же время появились жалобы на нарушение засыпания (нарушения сна отмечались и ранее, но на фоне специфической терапии были нивелированы). По данным ЭЭГ патологических изменений не зарегистрировано. Начата противорецидивная иммунохимиотерапия по европейскому протоколу RIST-rPB-2015-P. В связи с нарушениями сна ребенок консультирован неврологом, психиатром, подтвержден диагноз инсомнии. Не исключалась связь с рецидивом заболевания и локализацией опухоли. Была подключена терапия антидепрессантом из группы селективных ингибиторов захвата серотонина (флувоксамин по 25 мг 5 дней, далее по 50 мг) с положительным эффектом в виде нормализации сна через

неделю от начала приема препарата. В настоящее время продолжается противорецидивная терапия, ребенок находится в ремиссии с полным ответом на проводимую терапию как заболевания, так и инсомнии.



Рис. 2. Случай № 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. МР-картина диффузного опухолевого образования ствола (моста, верхней трети продолговатого мозга) с распространением в предмостовую цистерну и полуциркулярным охватом основной артерии; с наличием полости (распад?, некроз?) в передней части

Fig. 2. Case number 1. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. Magnetic resonance picture of diffuse tumor formation of the trunk (the bridge, the upper third of the medulla oblongata), with the spread in the bridge cistern and semicircular coverage of the main artery; with the presence of a cavity (decay? necrosis?) in the front

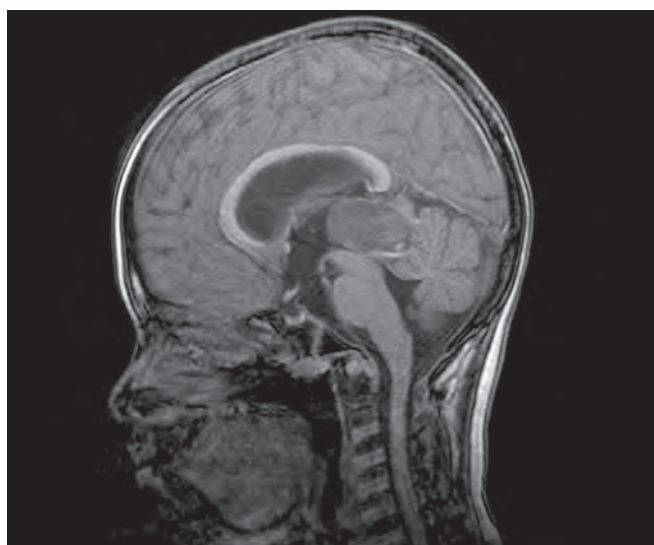


Рис. 3. Случай № 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. На представленных томограммах (без контрастного усиления) в pineальной области с распространением на заднюю половину III желудочка, определяется солидная опухоль овоидной формы с четкими контурами размерами $3,3 \times 2 \times 2$ см (объем — $6,6 \text{ см}^3$)

Fig. 3. Case number 2. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. On the presented tomograms (without contrast enhancement) in the pineal region, with spreading to the posterior half of the third ventricle, a solid ovoid-shaped tumor with clear contours of $3.3 \times 2 \times 2$ cm (volume — 6.6 cm^3) is determined

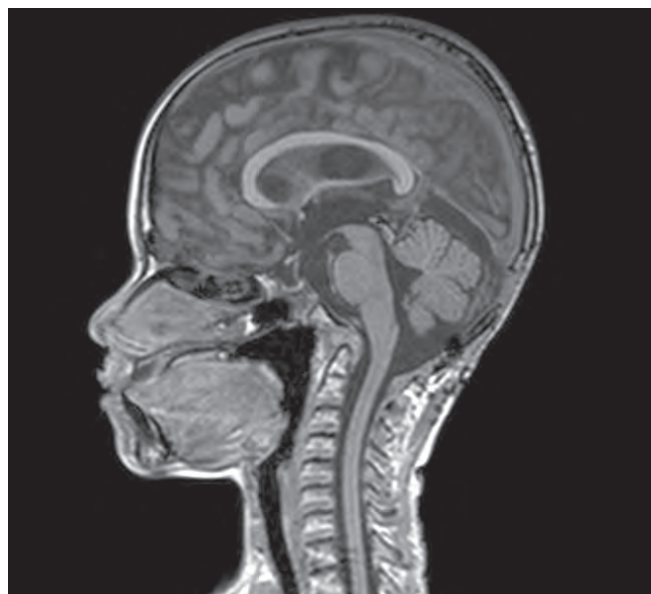


Рис. 4. Случай № 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. На серии томограмм головного мозга сохраняются послеоперационные изменения с геморрагическим компонентом хронического характера в pineальной области с наличием образования неоднородной структуры со слабовыраженным накоплением парамагнетика, без четких контуров, примерными размерами до $13 \times 10 \times 11 \text{ мм}$

Fig. 4. Case number 2. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. On the tomogram series of the brain, postoperative changes with a hemorrhagic component of a chronic nature in the pineal region with the formation of a heterogeneous structure with a weakly expressed accumulation of a paramagnetic, without clear contours, approximate sizes up to $13 \times 10 \times 11 \text{ mm}$ are save

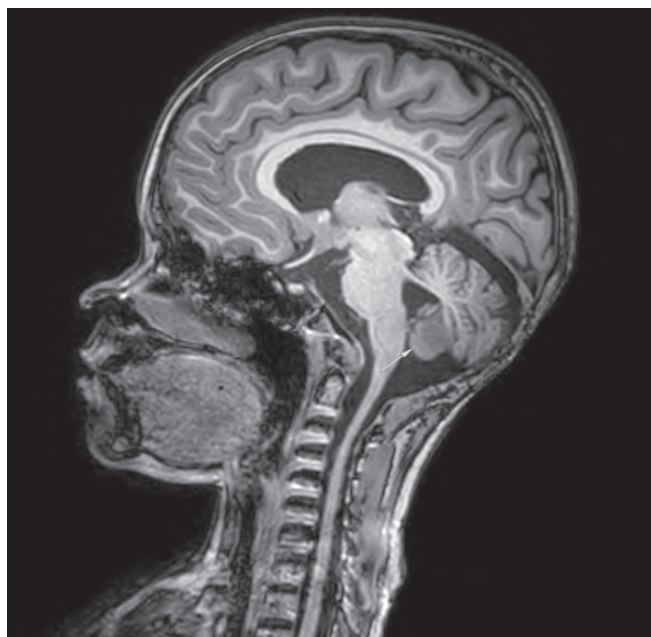


Рис. 5. Случай № 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. В каудальных отделах червя мозжечка с распространением на левую миндалину мозжечка определяется участок с признаками ограничения диффузии, патологическим накоплением парамагнетика, размерами до $1,5 \times 1,4 \times 1,8 \text{ см}$ (объем — около 2 см^3)

Fig. 5. Case number 2. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. In the caudal portions of the worm cerebellum with a spread to the left amygdala of the cerebellum, a site with signs of diffusion restriction, pathological accumulation of a paramagnet, with dimensions up to $1.5 \times 1.4 \times 1.8 \text{ cm}$ (volume — about 2 cm^3)

Обсуждение и выводы

Инсомния как симптом или осложнение основного заболевания или его терапии неблагоприятно влияет на лечение основного заболевания, а также ухудшает качество жизни пациента и его ближайшего окружения. Инсомния в популяции детей с опухолями ЦНС встречается чаще, чем при других онкологических заболеваниях, что может быть связано с особенностями локализации опухоли и используемой терапией. Инсомния может появиться до диагностики новообразования ЦНС как один из симптомов заболевания, а также во время проводимой терапии и через много лет после излечения от опухоли ЦНС.

Развитие инсомнии во время специфической терапии наблюдалось в нашем первом клиническом случае, где зарегистрирована лекарственная стероид-ассоциированная инсомния. Это наиболее частый вид инсомнии у больных с опухолями ЦНС, так как дексаметазон часто используется в комплексном лечении в качестве адъюванта для снижения симптомов внутричерепной гипертензии. Основным методом лечения данной формы нарушения сна является снижение дозы ГКС либо их полная отмена. При невозможности отказа от ГКС рассматриваются варианты применения снотворных препаратов.

Второй клинический случай описывает инсомнию, связанную с механическим воздействием опухоли на центры сна, в частности на эпифиз. Пинеальная область является неотъемлемой частью в регулировании циркадного ритма сна и бодрствования. Появление

у мальчика симптомов нарушения сна только в рецидиве заболевания возможно связано с объемом поражения железы. Учитывая участие в регуляции циркадного ритма многих биологически активных веществ, этот вид инсомнии поддается терапии широким рядом снотворных препаратов, выбор которых зависит от сопутствующих психосоматических состояний.

Блокада орексиновой системы с помощью антагонистов орексиновых рецепторов, каким является суворексант, считается перспективным направлением в лечении инсомнии и может привести к улучшению сна. Однако его использование в настоящее время ограничено возрастом 18 лет. Применение у детей изучается. Уже опубликованы успешные результаты использования данного препарата у подростков [4]. Учитывая физиологические особенности сна у детей, можно предварительно предположить эффективность данного препарата и в педиатрии.

Таким образом, терапия инсомнии многообразна, и тактика лечения зависит от фактора, вызвавшего ее. Существует множество рекомендаций по лечению инсомнии у взрослых пациентов, однако в педиатрической практике четких рекомендаций пока не разработано. Ведутся исследования, направленные на поиск эффективных препаратов у детей. К сожалению, не все лекарственные препараты, применяемые во взрослой практике, разрешены к использованию в педиатрии. Также ввиду анатомо-физиологических особенностей детей не все разрешенные лекарственные препараты бывают эффективными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Badin E., Haddad C., Shatkin J.P. Insomnia: the sleeping giant of pediatric public health. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(5):47. doi: 10.1007/s11920-016-0687-0.
2. Mai E., Buysse D.J. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Sleep Med Clin* 2008;3(2):167–74. doi: 10.1016/j.jsmc.2008.02.001.
3. Zhou E.S., Manley P.E., Marcus K.J., Recklitis C.J. Medical and Psychosocial Correlates of Insomnia Symptoms in Adult Survivors of Pediatric Brain Tumors. *J Pediatr Psychol* 2016;41(6):623–30. doi: 10.1093/jpepsy/jsv071.
4. Graci G. Pathogenesis and management of cancer-related insomnia. *J Support Oncol* 2005;3(5):349–59. PMID: 16218258.
5. Walter L.M., Nixon G.M., Davey M.J., Downie P.A., Horne R.S. Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. *Sleep Med Rev* 2015;24:71–82. doi: 10.1016/j.smrv.2015.01.001.
6. Bruni O., Angriman M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options. *Arch Ital Biol* 2015;153(2–3):144–56. doi: 10.12871/000398292015239.
7. Kales A., Rechtschaffen A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. NIH Publication 204. US Government Printing Office, Washington, DC, 1968.
8. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C., Harding S.M., Lloyd R.M., Quan S.F., Troester M.T., Vaughn B.V. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017;13(5):665–6. doi: 10.5664/jcsm.6576.
9. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 7th edition: Daroff R.B., Jankovic J., Mazziotta J.C., Pomeroy S.L., 2016.
10. Нейробиология сна: современный взгляд. Учебное пособие под ред. Петрова А.М., Гиниатуллиной А.Р. Казань: КГМУ, 2012. [Neurobiology of sleep: a modern look. Textbook, ed. Petrov A.M., Giniyatullin A.R. Kazan: KGMU, 2012. (In Russ.)].
11. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. Эффективная фармакотерапия 2016;19:6–14. [Kovalzon V.M. The role of the orexinergic system of the brain in the regulation of wakefulness and sleep. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2016;19:6–14. (In Russ.)].
12. Savvidis C., Koutsilieris M. Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology. *Mol Med* 2012;18(1):1249–60. doi: 10.2119/molmed.2012.00077.
13. International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
14. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, 2013. 992 p.
15. Robertson M.E., McSherry F., Herndon J.E., Peters K.B. Insomnia and its associations in patients with recurrent glial neoplasms. *Springerplus* 2016;5(1):823. doi: 10.1186/s40064-016-2578-6.
16. Ciriaco M., Ventrice P., Russo G., Scicchitano M., Mazzitello G., Scicchitano F., Russo E. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(5):94–8. doi: 10.4103/0976-500X.120975.
17. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307–49. doi: 10.5664/jcsm.6470.
18. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. et al. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. (In Russ.)].
19. Формуляр лекарственных средств в паллиативной педиатрии. Под ред. С. Джессел и др. Пер. с англ. и редакция русской версии – Э.В. Кумирова. М.: Издательство «Проспект», 2013. 112 с. [Formulary of medicines in palliative pediatrics. Ed. S. Jessel et al. from english and editors of the russian version – E.V. Kumirova. M.: Prospect Publishing House, 2013. 112 p. (In Russ.)].
20. Kawabe K., Horiuchi F., Ochi M., Nishimoto K., Ueno S., Oka Y. Suvorexant for the Treatment of Insomnia in Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27(9):792–5. doi: 10.1089/cap.2016.0206.

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы

Ю.В. Диникина¹, М.Б. Белогурова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikinayulia@mail.ru

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) относятся к группе редких высоко агрессивных злокачественных опухолей у пациентов раннего возраста. Среди всех злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей они составляют 1–2 %, что ввиду малочисленности групп затрудняет разработку единых рекомендаций к противоопухолевой терапии. Достаточно изучен молекулярно-генетический профиль АТРО, во многом определяющий особенности заболевания. Несмотря на большое количество проводимых клинических исследований, результаты лечения АТРО ЦНС в мире на сегодняшний день остаются неудовлетворительными. Ранний возраст пациентов ограничивает использование лучевой терапии, что ведет к необходимости интенсификации режимов химиотерапии и выбора оптимальной стратегии в соотношении токсичность—польза. В статье описаны современные подходы к лечению АТРО ЦНС у детей, приведены результаты исследований с наибольшим числом включенных пациентов, с использованием мультимодальной стратегии терапии, обозначены современные направления таргетной терапии.

Ключевые слова: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, дети, высокодозная химиотерапия, лучевая терапия, опухоли центральной нервной системы

Для цитирования: Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):60–73.

Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children: the state of the problem today. Literature review

Yu.V. Dinikina¹, M.B. Belogurova²

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;
²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) are a group of rare highly aggressive malignant tumors in young patients. Among all the malignant tumors of the central nervous system (CNS) in children, they are 1–2 %, which, due to the small number of groups, makes it difficult to develop uniform recommendations for antitumor therapy. The molecular genetic profile of AT/RT, which largely determines the characteristics of the disease, has been studied sufficiently. Despite the large number of ongoing clinical studies, the results of treatment of AT/RT CNS in the world today remain unsatisfactory. The early age of patients limits the use of radiation therapy, which leads to the need to intensify chemotherapy regimens and to choose the optimal strategy in the toxicity — benefit ratio. The article describes modern approaches to the treatment of central nervous system disorders in children, presents the results of studies with the largest number of included patients, using the multimodal treatment strategy, identifies current trends in targeted therapy.

Key words: atypical teratoid/rhabdoid tumor, children, high-dose chemotherapy, radiation therapy, tumors of the central nervous system

For citation: Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children: the state of the problem today. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):60–73.

Информация об авторах

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова; доцент кафедры онкологии, детской онкологии, лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова; заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии, лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children of Almazov National Medical Research Center; Associate Professor Department of Oncology, Pediatric Oncology, Radiation Therapy of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology, Radiotherapy of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы
М.Б. Белогурова: анализ научного материала, научная редакция статьи

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: developing the research design, analysis of research material, reviewing of publications of the article's theme, article writing and references
M.B. Belogurova: analysis of research material, scientific editing 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

Атипичические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) являются высокоагрессивными онкологическими заболеваниями детского возраста, составляющими до 20 % всех злокачественных опухолей ЦНС у детей до 3 лет [1]. Несмотря на продолжающиеся клинические исследования, выживаемость таких пациентов остается на низком уровне и у большей части больных отмечается ранняя прогрессия или рецидив заболевания с отдаленным метастазированием в течение первого года после постановки диагноза [2–5]. На сегодняшний день широко изучены молекулярно-генетические особенности рабдоидных опухолей у детей, при этом наибольшая роль отведена инактивации гена *SMARCB1*, определяющей особенности морфологической диагностики опухоли [6–11], а также подходы к разработке новых методов таргетной терапии [12, 13]. Доступно большое количество результатов международных исследований по лечению АТРО ЦНС [1, 3–5, 14–17], тем не менее они не отражают единого подхода к лечению указанной нозологии. Крайне важным является выявление факторов благоприятного прогноза во избежание увеличения токсичности терапии с учетом раннего возраста пациентов.

Эпидемиология, клиническая картина, диагностика

АТРО являются высокоагрессивными опухолями, которые характеризуются плохим прогнозом и отсутствием единых рекомендаций к противоопухолевой терапии [16]. Первичной локализацией опухоли могут быть ЦНС, почка, голова и шея, паравerteбральные мышцы, печень, средостение, забрюшинное пространство, мочевого пузырь, малый таз, мошонка и др. Рабдоидные опухоли могут возникать синхронно в 2 или более местах, что характерно для пациентов, несущих герминативную мутацию *SMARCB1* [10].

Несмотря на относительную редкость патологии, насчитывающей менее 5 % всех опухолей ЦНС у детей, АТРО составляют до 20 % всех злокачественных опухолей ЦНС у детей в возрасте до 3 лет [1]. Согласно данным Центрального регистра опухолей ЦНС (СИША), АТРО составляют 40–50 % всех эмбриональных новообразований у детей первого года жизни [18].

Частота возникновения заболевания в зависимости от возраста составляет 8,1 на миллион в возрасте до 1 года; 2,2 – в возрасте 1–4 лет; 0,6 в возрасте 5–9 лет и стремится к 0 в возрасте 10–14 лет [10], при этом средний возраст манифестации болезни составляет около 18 месяцев.

Согласно Европейскому регистру рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB), из 116 случаев – 57 (49 %) локализовались в мозжечке или IV желудочке; 40 (34 %) – в гемисферах большого мозга, включая базальные ганглии; 5 (4 %) – в мезенцефальной и пинеальной областях; 2 (1,7 %) – в спинном мозге; 7 (6 %) – иная локализация [19]. Для АТРО характерно лептоменингеальное метастазирование, которое диагностируется в 20–30 % случаев [20].

Клиническая картина зависит от локализации опухоли и возраста на момент манифестации заболевания, как правило, она представлена гипертензионно-гидроцефальным синдромом с такими проявлениями, как тошнота/рвота (46 %), головные боли (36 %), судороги (27 %), утрата сознания (18 %), гидроцефалия (46 %), задержка психомоторного развития. Кроме того, могут иметь место локальные симптомы при поражении черепных нервов, спинного мозга (развитие параличей, параличей), мозжечка (нарушения моторики (18 %)); ствола головного мозга (нарушения глотания, дыхания, речи) [21].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора при диагностике АТРО, при этом крайне важно проведение контрастного исследования головного и всех отделов спинного мозга в целях оценки распространения заболевания и планирования тактики хирургического лечения. По результатам проведенного исследования по ретроспективной оценке изображений компьютерной томографии и МРТ у пациентов с АТРО ЦНС, средний возраст детей с инфратенториальным или инфра-и супратенториальным расположением опухоли был значительно ниже среднего возраста больных с супратенториальным расположением опухоли. Большая часть супратенториальных рабдоидных опухолей поражает полушария мозга, зачастую с вовлечением лобной доли [22]. Накопление контраста на МРТ вариабельно – в большинстве случаев является гетерогенным

с различной степенью накопления [23], характерно расположение периферических кистозных компонентов, кальцификатов, внутриопухолевых кровоизлияний. Тем не менее радиологические характеристики АТРО не являются специфичными и основными методами постановки диагноза являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования [24, 25]. Лептоменингеальное распространение по данным МРТ в дебюте заболевания, по результатам зарубежных авторов, диагностируется в 21–34 % случаев [1, 4], при этом положительная цитология ликвора имеет место только в 56 % наблюдений. Результаты исследования S. Meyers et al. подтверждают большую диагностическую значимость данных МРТ при определении лептоменингеального метастазирования у пациентов с медуллобластомой по сравнению с результатами цитологии ликвора [26].

В обязательном порядке необходимо проведение цитологического исследования спинномозговой жидкости в дебюте заболевания в целях стадирования. Люмбальная пункция остается методом выбора при получении образца ликвора для цитологического исследования [27, 28]. Во избежание ложноположительных результатов исследования интервал перед проведением диагностики после оперативного лечения должен составлять не менее 10–14 дней [29].

Помимо вышеперечисленных методов диагностики пациентам с АТРО ЦНС следует выполнять ультразвуковое исследование брюшной полости, почек в целях исключения опухолевого поражения в случаях развития первично множественных опухолей у пациентов с наличием синдрома предрасположенности к злокачественным рабдоидным опухолям (rhabdoid tumor predisposition syndrome, RTPS) [30].

Гистологически АТРО характеризуются сочетанием нескольких компонентов с наличием экспрессии маркеров нейрональной, эпителиальной и мезенхимальной линии дифференцировки, что дает возможность предположить их развитие из плюрипотентной зародышевой клетки. Рабдоидные клетки почти всегда экспрессируют ЕМА (epithelial membrane antigen, эпителиальный мембранный антиген), виментин (маркер мезенхимального происхождения клеток), менее постоянно — гладкомышечный актин (SMA, smooth muscle actin; маркер гладкомышечной ткани); кроме того может быть выявлена экспрессия GFAF (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый протеин; маркер глиальных клеток), NPF (neurofilament protein; указывает на наличие нейрофиламентов и, соответственно, нейрональное происхождение клеток), кератин (pan cytokeratin antibody, РСК; маркер ороговевающего эпителия); отсутствует экспрессия десмина или любого из маркеров герминативных опухолей. Мелкоклеточные эмбриональные участки вариательно экспрессируют GFAF, NPF и/или десмин, а эпителиальная часть — кератин и не всегда виментин и/или ЕМА [8].

АТРО ЦНС обладают значительной пролиферативной активностью: доля пролиферирующих клеток

(Ki-67⁺) может достигать 80 % [9]. Наиболее частым диагнозом при проведении дифференциальной диагностики является медуллобластома, а одним из основных критериев — отсутствие экспрессии белка INI1 с анти-INI1-антителом в случае АТРО [2].

На сегодняшний день с использованием полногеномного секвенирования обнаружены мутации в генах, играющих важную роль в канцерогенезе и являющихся факторами риска развития как наследственных, так и спорадических онкологических заболеваний [31]. Наиболее изучены мутации в генах, кодирующих компоненты комплекса *SWI/SNF*, состоящего из каталитической АТФазы (*SMARCA2/4*), группы консервативных субъединиц (*SMARCB1*, *SMARCC1/2*) и вариантных субъединиц. Изменения в генах каждого из указанных компонентов были идентифицированы как мутации-драйверы в тех или иных опухолях человека. Мутации гена *SMARCB1* встречаются при гепатобластоме, менингиоме, шванноме, саркомах, а в случае рабдоидных опухолей инактивация гена происходит более чем в 90 % случаев; при этом описаны как герминативные, так и соматические мутации, задействованные в канцерогенезе [10]. Инактивация гена *SMARCB1* может развиваться путем нескольких механизмов: делеций, мутаций, потери гетерозиготности, и на сегодняшний день является наиболее важной рекуррентной и потенциально драйверной мутацией при рабдоидных опухолях [10].

АТРО ЦНС могут развиваться вследствие повреждения не только гена *SMARCB1*, но и *SMARCA4*, тем не менее большая часть опухолей характеризуется наличием инактивирующей мутации гена *SMARCB1* (hSNF5/INI1/BAF47), супрессора опухолевого роста, локализованного в локусе 22q11.23. При проведении экспериментальных исследований с использованием метода полногеномного секвенирования было продемонстрировано отсутствие других рекуррентных альтераций генома за исключением *SMARCB1* в случаях АТРО [11]. В 98 % наблюдений выявляется биаллельная инактивация этого гена.

Случаи развития опухоли могут быть как спорадическими, так и проявлением синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей, который разделяют на 2 типа: RTPS1 (*SMARCB1*) и RTPS2 (*SMARCA4*) [6, 7, 31, 32]. Как правило, манифестация RTPS1 приходится на первые годы жизни, хотя в некоторых случаях имеет место внутриутробное развитие опухоли. Если носитель мутации пережил 4-летний возраст без манифестации RTPS1, то у него не будет рабдоидных опухолей, но после 20 лет может развиться шванноматоз [32, 33]. У ребенка с рабдоидной опухолью целесообразно проведение генетической диагностики на определение мутаций *SMARCB1*, а при наличии таковой — обследование родителей и сиблингов.

Продуктом гена *SMARCB1* является белок INI1, который в норме синтезируется всеми клетками организма, тогда как при иммуногистохимиче-

ском исследовании более чем в 80 % случаев АТРО обнаруживается отсутствие экспрессии белка INI1 с анти-INI1-антителом [8].

Пациенты с первично-множественными рабдоидными опухолями и из семей, где заболевание встречалось более чем у 1 сиблинга, имеют генетическую предрасположенность вследствие наличия герминативных альтераций или мутации в генах *SMARCA4* или *SMARCB1*. Герминативные мутации *SMARCB1* описаны у 25–35 % пациентов, которые обычно более младшего возраста и имеют более распространенную стадию на момент манифестации болезни [34, 35]. Большая часть герминативных мутаций появляется *de novo* и случаи передачи через поколения редки [36, 37]. Описаны случаи долгосрочной выживаемости пациентов с АТРО, несмотря на присутствие герминативной мутации [38].

В работах других авторов есть сообщения о наличии нескольких молекулярных подгрупп (АТ/RT-TYR, АТ/RT-SHH и АТ/RT-MYC) в когорте пациентов с АТРО ЦНС на основании профиля экспрессии генов, имеющих связь с полом, локализацией опухоли, которые могут иметь прогностическую и терапевтическую значимость [39–41].

Результаты лечения атипических тератоидно-рабдоидных опухолей центральной нервной системы

Прогностически значимыми факторами в соответствии с результатами приведенных исследований могут являться: возраст на момент постановки диагноза [1, 3, 4, 15, 17], объем операции [4, 5], возможность проведения ЛТ [16, 17, 20], использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) [5, 16] и режимов интенсивной химиотерапии (ХТ) с включением антрациклинов [14] и интравентрикулярной терапии [16], ответ на индукционную ХТ [10].

Первым этапом лечения АТРО ЦНС является хирургический, в ряде случаев направленный на удаление опухоли, а у части больных — на купирование нарастающей гидроцефалии путем вентрикулоперитонеального шунтирования. Объем удаления опухоли будет зависеть от ее локализации и размеров [24]. У данной когорты больных должна проводиться максимально расширенная резекция опухоли, что определяет дальнейший прогноз заболевания [5, 20, 42]. В ряде случаев операция выполняется в 2 или более этапов ввиду огромных размеров опухоли в целях избегания тяжелого послеоперационного неврологического дефицита. Тотальное удаление опухоли возможно примерно в 70 % случаев АТРО, при этом послеоперационная летальность составляет 1–3 % [43]. Операции “Second-look” в ряде случаев обоснованы и направлены на удаление остаточной опухоли после проведения адъювантной ХТ, способствующей уменьшению размеров, васкуляризации, отграничению остаточной опухоли, облегчающей процедуру повторного хирургического вмешательства [44].

В литературе описываются немногочисленные случаи успешного лечения АТРО. Опубликован-

ные данные свидетельствуют о 15 % 2-летней общей выживаемости (ОВ) у детей до 3 лет на момент постановки диагноза [12, 15, 17]. В обзоре литературы по результатам лечения и эпидемиологии АТРО ЦНС с 1973 по 2008 г., выполненном D.L. Biscariollo et al., ОВ составляет 10 мес, при этом важно отметить, что за этот период отсутствует значимый прогресс в результатах лечения данного вида опухоли [20]. По результатам исследовательской группы ННТ при оценке базы данных АТРО ЦНС за период с 1998 по 2004 г. в 77 % случаев имела место смерть от прогрессирования заболевания, 3-летняя ОВ составила 22 ± 6 % [3]. Неудовлетворительные результаты лечения продемонстрированы и в публикациях российских авторов [45, 46].

В табл. 1 приведены результаты лечения АТРО ЦНС у детей в различных клинических исследованиях — как международных, так и российских [1, 3–5, 14–17, 45–48]. Основные режимы ХТ в соответствии с протоколом лечения представлены в табл. 2 [4, 5, 14–17, 47–49, 51, 52].

Крайне важным в лечении опухолей ЦНС является решение вопроса о способах увеличения концентрации противоопухолевых препаратов в головном мозге и преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [50], основными из которых на сегодняшний день являются: применение препаратов с высокой способностью проникать через ГЭБ, интравентрикулярное введение цитостатиков, использование режимов ВДХТ.

Метаанализы, проведенные U. Athale [51], S. Chi [14], L. Lafay-Cousin [5] et al., демонстрируют увеличение выживаемости пациентов с радикальным удалением опухоли по сравнению с когортой больных с частичной резекцией: 2-летняя ОВ составила $60 \pm 12,6$ % vs $21,7 \pm 8,5$ % соответственно. Группа исследователей Children’s Cancer Group-9921 показала снижение риска летальных исходов от прогрессирования заболевания в 1,5 раза в случае проведения ЛТ, при этом 5-летняя БСВ все равно остается низкой (14 ± 7 %) [47]. Многофакторный анализ демонстрирует значимую прогностическую роль обоих факторов, таких как объем резекции опухоли и ЛТ [5, 20, 42, 52]. У детей младшего возраста имеется тенденция к ранней прогрессии и/или более частым ранним рецидивам, рефрактерным к противорецидивной терапии по сравнению с детьми в возрасте старше 3 лет [1, 15, 17]. Эффективность и удовлетворительная переносимость терапии высокодозным МТХ в режиме парных введений с интервалом в 1 нед показана S. Gardner et al. по результатам протокола Head Start II [53]. Неудовлетворительные результаты лечения с выраженной гематологической токсичностью у детей младшего возраста (средний возраст — 14 месяцев, $n = 19$) получены авторами протокола Head Start III (2003–2009), при этом в исследовании были зарегистрированы 5 летальных исходов вследствие токсичности [54]. Согласно результатам T. Tekautz et al. [1], у пациентов старше 3 лет на момент постановки диагноза, которым проводились КСО и ВДХТ с исполь-

Таблица 1. Результаты лечения АТРО ЦНС у детей (начало)

Table 1. The results of the treatment of AT/RT CNS in children (beginning)

Авторы, год, источник Authors, year, a source	Протокол Protocol	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Возраст Age	Тотальное удаление опухоли Total tumor removal	Ста- дия M+, n Stage M+	ВДХТ, n High-dose chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome	Прогностиче- ски благоприятные факторы Prognostically favorable factors
J. Hilden et al., 2004 [4]	COG-99703; CCG-9921; IRS III; индивидуальная схема Individual scheme	42	≥ 3 лет Older than 3 years (n = 12) 2–3 года 2–3 years (n = 10) < 2 лет Under 2 years old (n = 20)	20	9	13	Локально Locally (n = 9) Кранио-спинальное облучение (КСО) Craniospinal irradiation (CSR) (n = 4)	≥ 3 лет, бес- событийная выживаемость (БСВ) – 16 мес Older than 3 years, event-free survival (EFS) – 16 month 2–3 года, БСВ – 10,5 мес 2–3 years, EFS – 10,5 month < 2 лет, БСВ – 7,75 мес Under 2 years old, EFS – 7,75 month	Тотальное уда- ление опухоли и возраст > 3 лет Total tumor removal and age over 3 years
J. Geyer et al., 1993–1997, 2005 [47]	CCG-9921	28	0–18 месяцев 0–18 months (n = 18) 18–36 месяцев 18–36 months (n = 10)	17	10	0	Локально Locally (n = 1) КСО (n = 1)	Однолетняя БСВ – 32 ± 9 % 1-year EFS Пятилетняя БСВ – 14 ± 7 % 5-year EFS	Малая выбор- ка, нет данных Small sample of patients, no data
T. Tekautz et al., 1984–2003, 2005 [1]	Раз- личные режимы Different modes	31	< 3 лет Under 3 years old (n = 22) ≥ 3 лет Older than 3 years (n = 9)	21	6	0	Локально, < 3 лет Locally, under 3 years old (n = 2) КСО + буст CSR + boost (n = 1) КСО + буст, ≥ 3 лет CSR + boost, older than 3 years (n = 7)	< 3 лет, 2-летняя БСВ – 11 ± 6 % Under 3 years old, 2-year EFS > 3 лет, 2-летняя БСВ – 78 ± 14 % Older than 3 years, 2-year EFS	Возраст > 3 лет Age over 3 years
О.Г. Желуд- кова и др., 2006 [46]	Раз- личные режимы Different modes	9	1,3–14 лет 1.3–14 years old	3	3	0	(n = 2)	ОВ (медиана – 9 мес) – 0,25 ± 0,15 % OS (median – 9 months)	Малая выбор- ка, прогноз крайне небла- гоприятный Small sample of patients, the prognosis is extremely poor
Э.В. Куми- рова и др., 1995–2007 [45]	CWS-96, HITSKK-92 и другие And other	13	Дети раннего возраста Young children	3	5	0	Локально Locally (n = 3) КСО + буст CSR + boost (n = 2)	Прогресси- рование болезни Disease progression (n = 12)	Малая вы- борка Small sample of patients

Таблица 1. Результаты лечения АТРО ЦНС у детей (продолжение)

Table 1. The results of the treatment of AT/RT CNS in children (continuation)

Авторы, год, источник Authors, year, a source	Протокол Protocol	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Возраст Age	Тотальное удаление опухоли Total tumor removal	Стадия М+, n Stage M+	ВДХТ, n High-dose chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome	Прогностически благоприятные факторы Prognostically favorable factors
S. Chi et al., 2004–2006, 2009 [14]	Модифицированный IRS III + интравентрикулярно + ЛТ Modified IRS III + intraventricular + radiation therapy	20	2,4 месяца – 9,5 года 2.4 months – 9.5 years	10	6	0	Локально Locally (n = 11) KCO + буст CSR + boost (n = 4)	Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость – 53 ± 13 % 2-year progression-free survival	Достижение полной ремиссии, использование антрациклинов Achievement of complete remission, use of anthracyclines
K. Von Hoff et al., 1988–2004, 2011 [3]	HIT, CWS-96, SIOP 93-01	56	1 месяц – 14 лет 1 month – 14 years	18	26	0	В 1-й линии терапии In the 1 st line of therapy (n = 15) При рецидиве At relapse (n = 14) Локально (44,5–59,4 Гр) Locally (n = 10) KCO + буст (23,4–36,8 Гр) CSR + boost (n = 19)	Трехлетняя БСВ – 13 ± 5 % 3-year EFS	Возраст > 3 лет, достижение полной ремиссии, M0-стадия Age over 3 years, achievement of complete remission, stage M0
C. Dufour et al., 1998–2008, 2012 [15]	BB-SFOP; ATRT04; PNET-HR	58	≤ 2 лет Under 2 years old (n = 38) > 2 лет Older than 2 years (n = 20)	27	17	11	n = 16, из них 7 ≤ 2 лет 7 of them are under 2 years old	Однолетняя БСВ – 17 % 1-year EFS Средняя ОВ – 9 мес Average OS – 9 month	Неблагоприятный прогноз: возраст < 2 лет, M+-стадия; высокая экспрессия CLDN6 Unfavorable prognosis: age under 2 years, stage M+; high expression of CLDN6
L. Lafay-Cousin et al., 1995–2007, 2012 [5]	Модифицированный IRS III; ICE; антрациклин Modified IRS III; anthracycline	50	> 36 месяцев Older than 36 month (n = 12) 12–36 месяцев 12–36 month (n = 21) < 12 месяцев Under 12 months (n = 17)	15	17	18	В 1-й линии терапии (n = 21), из них 9 – локально (54 Гр) In the 1 st line of therapy (n = 21), 9 of them locally KCO + буст CSR + boost (n = 11), при рецидиве at relapse (n = 11)	Двухлетняя ОВ – 36,4 ± 7,7 % 2-year OS Средняя ОВ у детей < 1 года – 9,6 мес; > 3 лет – 19,1 мес Average OS in children under 1 year old – 9.6 months; over 3 years old – 19.1 months	Тотальное удаление опухоли, ВДХТ Total tumor removal, high-dose chemotherapy

Таблица 1. Результаты лечения АТРО ЦНС у детей (окончание)

Table 1. The results of the treatment of AT/RT CNS in children (end)

Авторы, год, источник Authors, year, a source	Протокол Protocol	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Возраст Age	Тотальное удаление опухоли Total tumor removal	Ста- дия M+, n Stage M+	ВДХТ, n High-dose chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome	Прогностиче- ски благоприятные факторы Prognostically favorable factors
I. Slavc et al., 1992–2012, 2014 [16]	MUV (модифицированный IRS III + HDMTX) Modified IRS III	9	≤ 1 года Under 1 year old (n = 2) ≥ 1 года Older than 1 year (n = 7)	5	4	9	У всех локальная ЛТ, суммарная очаговая доза (СОД) – 54 Гр All have local radiotherapy, total focal dose – 54 Gy	Пятилетняя БСВ – 88,9 ± 10,5 % 5-year EFS	Режимы интравен-трикулярной терапии, ВДХТ, ЛТ Intraventricular regimens, high-dose chemotherapy, radiotherapy
B. Cohen et al., 1998–2004, 2015 [48]	CCG-99703: 3 курса индукция + консолидация (3 × ВДХТ) 3 courses induction + consolidation (3 × high-dose chemotherapy)	8	≤ 36 месяцев Under 36 months	2	0	7	Локальная ЛТ Local radiotherapy	Однолетняя БСВ – 37,5 ± 17 % 1-year EFS Пятилетняя БСВ – 37,5 ± 17 % 5-year EFS	Три цикла индукционной ХТ + ВДХТ + ЛТ, малая выборка Three cycles of induction chemotherapy + high-dose chemotherapy + radiotherapy, small sample of patients
K. Bartelheim et al., 2005–2009, 2016 [17]	Rhabdoid 2007 (антрациклин + интравен-трикулярно + ЛТ) = IRS III модифицированный (anthracycline + intra-ventricular + radiation therapy = modified IRS III)	31	≥ 3 лет Older than 3 years (n = 8) 1–3 года 1–3 years (n = 11) < 1 года Under 1 year old (n = 12)	10	6	8	< 18 месяцев M0: локально (54 Гр) Under 18 months M0: locally (54 Gy) ≥ 18 месяцев M+: КСО (24 Гр + буст) Over 18 months M+: CSR (24 Gy + boost)	Шестилетняя БСВ – 45 ± 0,09 % 6-year EFS	Возраст > 3 лет, достижение полной ремиссии, ЛТ Age over 3 years, achieving complete remission, radiotherapy

зованием алкилирующих химиопрепаратов, удавалось достигать 2-летней ОВ в 89 ± 11 % случаев.

Из табл. 1 и 2 видно, что одним из самых используемых протоколов исследователями различных групп является протокол IRS III (The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, Международная группа по изучению рабдомиосаркомы) в различных модификациях, что связано со схожестью течения АТРО с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, требующей более агрессивного лечения с использованием интратекальной терапии и облучения [12]. Комбинация интратекальной ХТ с локальной ЛТ у пациентов младше 3 лет может стать эффективной стратегией, тогда как у детей старшего возраста в случае доступности КСО не является методом выбора [12]. Оценка результатов лечения пациен-

тов младше 18 месяцев с АТРО ЦНС интенсивными режимами полихимиотерапии с включением интратекальных введений химиопрепаратов, выполненная U. Athale et al., указывает на достоверное увеличение ОВ без проведения ЛТ [51], что может оправдывать исключение КСО у детей раннего возраста [12]. Группа исследователей из Канады сделала вывод о преимуществах использования ВДХТ, что позволило увеличить показатель ОВ в 2 раза (47,9 ± 12,1 % vs 23,7 ± 9,5 %) [5]. Достижение полной ремиссии после индукционной ХТ может являться также одним из прогностически благоприятных факторов [10].

Наилучшие результаты в лечении АТРО ЦНС у пациентов с M0–M3-стадиями получены группой исследователей Медицинского университета Вены (Medical University of Vienna, протокол MUV), схема

Таблица 2. Основные режимы программной ХТ при АТРО ЦНС у детей

Table 2. The main modes of programmatic chemotherapy in children with AT/RT CNS

Режим ХТ/протокол <i>Modes of chemotherapy/protocol</i>	Химиотерапевтические препараты <i>Chemotherapeutic drugs</i>	ВДХТ <i>High-dose chemotherapy</i>
AT/RT 04 [15]	Циклофосфан/доксорибицин/винкристин <i>Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine</i> Ифосфамид/карбоплатин/этопозид + интратекальное введение (метотрексат (MTX) или триплет: MTX, гидрокортизон, цитозар) <i>Ifosfamide/carboplatin/etoposide + intrathecal administration (methotrexate (MTX) or triplet: MTX, hydrocortisone, cytosar)</i>	Карбоплатин/тиотепа <i>Carboplatin/thiotepa</i>
PNET-HR [15]	Карбоплатин/этопозид <i>Carboplatin/etoposide</i>	Мелфалан/цисплатин/тиотепа <i>Melphalan/cisplatin/thiotepa</i>
BB-SFOP [15]	Карбоплатин/прокарбазин; цисплатин/этопозид; винкристин/циклофосфан <i>Carboplatin/procarbazine; cisplatin/etoposide; vincristine/cyclophosphamide</i>	
COG-99703 [48]	Цисплатин/винкристин/циклофосфан/этопозид <i>Cisplatin/vincristine/cyclophosphamide/etoposide</i>	Карбоплатин/тиотепа <i>Carboplatin/thiotepa</i>
CCG-9921 [47]	Режим А: винкристин/цисплатин/циклофосфан/этопозид <i>Mode A: vincristine/cisplatin/cyclophosphamide/etoposide</i> Режим В: винкристин/карбоплатин/ифосфамид/этопозид <i>Mode B: vincristine/carboplatin/ifosfamide/etoposide</i> Поддерживающая ХТ: винкристин/карбоплатин/циклофосфан/этопозид <i>Maintenance chemotherapy: vincristine/carboplatin/cyclophosphamide/etoposide</i>	
Head Start I [51]	Винкристин/цисплатин/этопозид/циклофосфан <i>Vincristine/cisplatin/etoposide/cyclophosphamide</i>	Карбоплатин/этопозид/тиотепа <i>Carboplatin/etoposide/thiotepa</i>
Head Start III [52]	Винкристин/цисплатин/этопозид/циклофосфан <i>Vincristine/cisplatin/etoposide/cyclophosphamide</i> Высокодозный MTX <i>High-dose MTX</i> Винкристин/этопозид/циклофосфан/темозолomid <i>Vincristine/etoposide/cyclophosphamide/temozolomide</i>	Карбоплатин/этопозид/тиотепа <i>Carboplatin/etoposide/thiotepa</i>
MUV [16]	Винкристин/циклофосфан; доксорибицин; ифосфамид/этопозид/цисплатин; высокодозный MTX + интратекальное введение (депоцит, этопозид) <i>Vincristine/cyclophosphamide; doxorubicin; ifosfamide/etoposide/cisplatin; high-dose MTX + intrathecal administration (depocyt, etoposide)</i>	Карбоплатин/этопозид/тиотепа <i>Carboplatin/etoposide/thiotepa</i>
ICE [5]	Карбоплатин/ифосфамид/этопозид <i>Carboplatin/ifosfamide/etoposide</i>	
Модифицированный IRS III <i>Modified IRS III</i> [4, 14, 17]	Винкристин/цисплатин/доксорибицин/циклофосфан/дакарбазин/актиномицин D; винкристин/цисплатин/доксорибицин/этопозид + интратекальное введение (триплет: MTX, гидрокортизон, цитозар) <i>Vincristine/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/dacarbazine/actinomycin D; vincristine/cisplatin/doxorubicin/etoposide + intrathecal administration (triplet: MTX, hydrocortisone, cytosar)</i>	
ACNS 0333 [49]	Винкристин/этопозид/циклофосфан/цисплатин <i>Vincristine/etoposide/cyclophosphamide/cisplatin</i> Высокодозный MTX <i>High-dose MTX</i>	Карбоплатин/тиотепа <i>Carboplatin/thiotepa</i>

лечения которого в послеоперационном периоде включала 3 блока 9-недельной ХТ с использованием антрациклинов, алкилирующих препаратов, высокодозного MTX с добавлением интратекальной ХТ (этопозид, цитозар) и последующим проведением ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Выполнение локальной ЛТ (СОД — 54 Гр) откладывалось до завершения ХТ. При этом 5-летняя ОВ у данной когорты больных составила 100 %, БСВ — $88,9 \pm 10,58$ %, что

при сравнении с пациентами группы контроля (ОВ — $56,3 \pm 11,3$ %; БСВ — $52,9 \pm 11,0$ %), получавшими различные режимы лечения, оказалось достоверно выше. Согласно данным авторов, переносимость ХТ была удовлетворительной, вынужденные интервалы в лечении и необходимость редукции доз препаратов ввиду токсичности были минимальны [16].

Метод ВДХТ с ауто-ТГСК может использоваться в качестве интенсификации терапии 1-й линии в целях отсрочки проведения ЛТ у детей младшего

Таблица 3. Используемые режимы кондиционирования при проведении ВДХТ у детей с АТРО ЦНС

Table 3. Used conditioning regimens for high-dose chemotherapy in children with AT/RT CNS

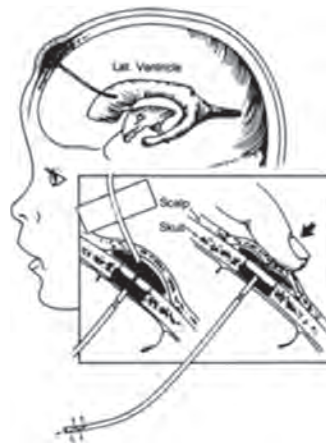
Карбоплатин ($\Sigma = 1500 \text{ мг/м}^2$) Carboplatin ($\Sigma = 1500 \text{ mg/m}^2$)	Тиотепа ($\Sigma = 900 \text{ мг/м}^2$) Thiotepa ($\Sigma = 900 \text{ mg/m}^2$)	Карбоплатин ($\Sigma = 1500 \text{ мг/м}^2$) Carboplatin ($\Sigma = 1500 \text{ mg/m}^2$)	Мелфалан ($\Sigma = 140 \text{ мг/м}^2$) Melphalan ($\Sigma = 140 \text{ mg/m}^2$)	Тиотепа ($\Sigma = 900 \text{ мг/м}^2$) Thiotepa ($\Sigma = 900 \text{ mg/m}^2$)
Этопозид ($\Sigma = 750 \text{ мг/м}^2$) Etoposide ($\Sigma = 750 \text{ mg/m}^2$)	Циклофосфан ($\Sigma = 4500 \text{ мг/м}^2$) Cyclophosphamide ($\Sigma = 4500 \text{ mg/m}^2$)	Этопозид ($\Sigma = 750 \text{ мг/м}^2$) Etoposide ($\Sigma = 750 \text{ mg/m}^2$)	Тиотепа ($\Sigma = 300 \text{ мг/м}^2$) Thiotepa ($\Sigma = 300 \text{ mg/m}^2$)	Этопозид ($\Sigma = 1500 \text{ мг/м}^2$) Etoposide ($\Sigma = 1500 \text{ mg/m}^2$)
		Тиотепа ($\Sigma = 900 \text{ мг/м}^2$) Thiotepa ($\Sigma = 900 \text{ mg/m}^2$)		

возраста. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли ВДХТ в лечении АТРО ввиду малочисленности исследуемых групп, различных режимов кондиционирования, а также выполнения ЛТ в ряде случаев. Наиболее часто используемыми схемами кондиционирования с суммарными дозами цитостатиков, по данным литературы [10, 12, 16, 50, 55], являются представленные в табл. 3.

Одним из самых высоких показателей проникновения через ГЭБ обладает препарат тиотепа, который, являясь алкилирующим соединением, при внутривенном введении способен достигать концентрации в спинномозговой жидкости, идентичной уровню в плазме (80–95 %) [50, 56, 57], в связи с чем входит в большинство режимов кондиционирования у детей с опухолями ЦНС. На основании опубликованных исследований по ВДХТ с ауто-ТГСК основной причиной посттрансплантационной летальности являются инфекционные осложнения, но в целом переносимость данного метода можно признать удовлетворительной [53, 58–60]. В сообщениях ряда авторов указывается, что после проведения ВДХТ была выполнена ЛТ (локальная, КСО), что затрудняет оценку вклада в достижение ответа непосредственно высокодозных режимов ХТ [16, 59, 60]. Необходимо продолжение многоцентровых клинических исследований для определения роли данного метода в лечении АТРО ЦНС у детей и определения баланса между токсичностью и ожидаемой пользой.

Использование интравентрикулярной ХТ является методом региональной терапии, направленным на преодоление ГЭБ, основная цель которого состоит в достижении максимальной экспозиции химиотерапевтических агентов в ЦНС и минимизации системной токсичности препаратов. Использование значимо меньших доз химиопрепаратов при интравентрикулярном введении позволяет достичь их высоких концентраций в спинномозговой жидкости, более того, период полураспада большинства противоопухолевых агентов значимо выше в спинномозговой жидкости по сравнению с плазмой [61]. Продленная экспозиция в цереброспинальной жидкости особенно значима для специфичных в отношении клеточного цикла химиопрепаратов, таких как МТХ и цитозар [62]. Недостатками интратекальной ХТ являются:

трудность выполнения манипуляции у детей раннего возраста без анестезиологического пособия, болевые ощущения, в 10 % люмбальных пункций – попадание препарата в эпи- или субдуральное пространство, неравномерное распределение препарата в ликворе в зависимости от положения пациента [62]. Вышеперечисленные факторы являются обоснованием для установки резервуара Оммайя в целях достижения оптимального пути интравентрикулярного введения химиопрепаратов (рисунок).



Схематическое изображение системы для интравентрикулярного введения химиопрепаратов: подкожный резервуар Оммайя с проведенным вентрикулярным катетером в передний рог бокового желудочка

Schematic representation of the system for intraventricular administration of chemotherapy drugs: Ommaya's subcutaneous reservoir with a ventricular catheter in the anterior horn of the lateral ventricle

Доза интравентрикулярно вводимых химиопрепаратов должна рассчитываться на возраст пациента ввиду того, что объем цереброспинальной жидкости у детей увеличивается значительно быстрее площади поверхности тела и достигает взрослого объема к 3-летнему возрасту. Препараты, используемые для интратекального введения при АТРО ЦНС у детей, и их возможная токсичность представлены в табл. 4. Частота осложнений после интратекальной терапии колеблется в диапазоне 14–60 % случаев [62].

ЛТ является важным компонентом лечения АТРО ЦНС и отсрочка в использовании данного метода у детей младше 3 лет всегда ассоциировалась с крайне неблагоприятным прогнозом [12]. Использование

Таблица 4. Лекарственные препараты для интратекального введения и их возможная токсичность при использовании у детей с АТРО ЦНС в режимах мультимодальной стратегии терапии**Table 4.** Drugs for intrathecal administration and their possible toxicity when used in children with AT/RT CNS in multimodal treatment regimens

Международное непатентованное наименование препарата, средняя доза, источники <i>International non-proprietary name of the drug, the average dose, sources</i>	Токсичность <i>Toxicity</i>
MTX, 6–15 мг 6–15 mg [4, 14, 15, 17]	Острая (несколько дней от введения): симптомы химического арахноидита* Подострая (от нескольких дней до недель): редко — парапарезы, миелопатия, энцефалопатия, нарушение зрения, слабость в конечностях, судороги, кома Поздняя (хроническая): лейкоэнцефалопатия <i>Acute (several days after administration): symptoms of chemical arachnoiditis*</i> <i>Subacute (from several days to weeks): rarely — paraplegia, myelopathy, encephalopathy, blurred vision, weakness in the limbs, convulsions, coma</i> <i>Late (chronic): leukoencephalopathy</i>
Цитарабин, 12–30 мг <i>Cytarabine, 12–30 mg</i> [4, 14, 15, 17]	Цитотоксичная концентрация препарата сохраняется около 24 ч <i>The cytotoxic concentration of the drug lasts about 24 hours</i> Симптомы химического арахноидита* <i>Symptoms of chemical arachnoiditis*</i> Редко — судороги, транзиторная парапарезы, периферическая нейропатия, миелопатия, энцефалопатия <i>Rarely — convulsions, transient paraplegia, peripheral neuropathy, myelopathy, encephalopathy</i>
Липосомальный цитарабин (депоцит), 25–35 мг <i>Liposomal cytarabine (depocyte), 25–35 mg</i> [16, 61]	Особенность: период полувыведения в 40 раз превышает таковой у цитарабина; цитотоксичная концентрация препарата сохраняется до 9 дней; имеет место более равномерное распределение препарата по ликворным путям <i>Peculiarity: the half-life is 40 times higher than that of cytarabine; the cytotoxic concentration of the drug lasts up to 9 days; there is a more uniform distribution of the drug in the cerebrospinal fluid routes</i> Острая токсичность: лихорадка, головная боль, боли в спине, тошнота, энцефалопатия; данные об отсроченной токсичности отсутствуют <i>Acute toxicity: fever, headache, backache, nausea, encephalopathy; no delayed toxicity data available</i>
Тиотепа, 1–10 мг/м ² <i>Thiotepa, 1–10 mg/m²</i>	Концентрация в ликворе после системного и интратекального применения идентична; не улучшает показатель выживаемости <i>Concentration in the cerebrospinal fluid after systemic and intrathecal application is identical; does not improve survival rate</i>
Топотекан, 0,4 мг, возраст > 3 лет <i>Topotecan, 0.4 mg, older than 3 years</i>	Продолжены клинические исследования группой COG Острая токсичность — симптомы химического арахноидита* <i>Continued clinical studies by the COG group</i> <i>Acute toxicity — symptoms of chemical arachnoiditis*</i>
Бусульфан, 13 мг <i>Busulfan, 13 mg</i>	Симптомы химического арахноидита* <i>Symptoms of chemical arachnoiditis*</i>
Этопозид, 0,25–1 мг <i>Etoposide, 0.25–1 mg</i>	Транзиторные головные боли, судороги, тошнота, нейропсихологические симптомы <i>Transient headaches, cramps, nausea, neuropsychological symptoms</i>
Глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон); дозы варьируют <i>Glucocorticoids (dexamethasone, prednisone, hydrocortisone); doses vary</i>	Чаще используются в комбинации с цитостатиками, цели использования: повышение эффективности интратекальной терапии и снижение раздражительного эффекта цитостатиков на оболочки головного и спинного мозга <i>More commonly used in combination with cytostatics, use: improving the effectiveness of intrathecal therapy and reducing the irritative effect of cytostatics on the membranes of the brain and spinal cord</i>

Примечание. * — симптомы химического арахноидита: головные боли, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, плеоцитоз ликвора.
Note. * — symptoms of chemical arachnoiditis: headaches, stiff neck, nausea, fever, pleocytosis of cerebrospinal fluid.

КСО с бустом на ложе опухоли является статистически достоверным фактором прогноза для показателя ОВ [20, 24, 51]. В исследовании Y. Chen et al. показана достоверная зависимость между временным интервалом после хирургического лечения и началом ЛТ ($p = 0,031$), а также временем от операции до завершения облучения ($p = 0,031$) у детей в возрасте 3 лет и старше [42], что оправдывает рекомендации некоторых авторов к включению локальной ЛТ даже у детей младшего возраста [63, 64].

Использование ЛТ сопряжено с развитием острой и отсроченной токсичности, в особенности у детей

младшего возраста. Группой канадских исследователей проводилась нейропсихологическая оценка после завершения ЛТ по поводу опухолей задней черепной ямки у детей. Полученные результаты свидетельствуют о быстром снижении интеллектуальной функции в первые несколько лет, затем — более постепенном. При этом диагностированы значительные нарушения визуальной памяти, зрительно-моторной интеграции, беглости речи и исполнительных функций [65]. Среди других вариантов токсичности отмечены такие, как лейкоэнцефалопатия, постлучевой некроз у детей младшего возраста [5], в особенности после исполь-

зования интравентрикулярной терапии МТХ [66], задержка роста, нарушение слуха, гипотиреозидизм, катаракта, нарушение фертильной функции, вторичные опухоли и др. [67].

Возможности ЛТ в качестве терапии спасения у пациентов с рецидивом заболевания крайне ограничены. Данный метод лечения может рассматриваться в случае отсутствия ЛТ в 1-й линии лечения [24]. Количественная оценка CD133⁺ (маркер, экспрессируемый опухолевыми клетками, в том числе клетками АТРО) коррелирует с резистентностью опухоли к ЛТ [68], что может ограничивать использование повторных курсов.

Высокий риск развития постлучевых осложнений приводит к необходимости использования альтернативных терапевтических режимов противоопухолевой терапии. При выборе оптимальной стратегии терапии во внимание должны приниматься в том числе и молекулярно-генетические особенности заболевания, что подтверждается наблюдениями J. Torchia et al. [39], опубликовавших результаты о более высокой выживаемости в когорте пациентов, имевших экспрессию *ASCL1*, даже без проведения ЛТ. Другим подходом к минимизации побочных эффектов ЛТ является использование протонного облучения, обладающего меньшим повреждающим потенциалом [69, 70]. Однако на сегодняшний день имеются сообщения о повышении риска развития лучевых некрозов в детской популяции пациентов при использовании протонной ЛТ в сроки от 3 до 11 мес после ее завершения, при этом в 25 % случаев будут иметь место серьезные осложнения, требующие массивной сопроводительной терапии. Статистически достоверными факторами, повышающими риск постлучевых некрозов на основании одного из международных исследований, являются АТРО и использование более 3 химиотерапевтических агентов [71].

Группой исследователей EU-RHAB проводилась поддерживающая ХТ с использованием трофосфамида, идарубина, этопозида, темозоломида в когорте пациентов с наличием герминативных мутаций при наличии остаточной болезни после завершения интенсивной ХТ, а также в случае проведения редукции доз ХТ [55]. Однако ввиду малочисленности исследуемой группы сделать выводы в отношении преимуществ проведения поддерживающей ХТ не представляется возможным.

Описаны случаи эффективного использования метрономных режимов ХТ с хорошей переносимостью и умеренной токсичностью у пациентов с рецидивом или прогрессирующим течением АТРО, например модифицированный протокол МЕММАТ, разработанный для рецидивов/рефрактерных форм медуллобластомы (табл. 5).

У 8-летнего пациента с прогрессированием заболевания на фоне мультиформального лечения удалось достигнуть регресса неврологической симптоматики, лептоменингеального накопления по данным МРТ

Таблица 5. Метрономный режим ХТ для рецидивов/рефрактерных форм АТРО ЦНС [72]

Table 5. Metronome chemotherapy mode for relapses/refractory forms of AT/RT CNS [72]

Препарат Drug	Доза Dose	Путь введения Route of administration	Дни курса Days of the course
Бевацизумаб Bevacizumab	10 мг/кг 10 mg/kg	Внутривенно Intravenously	1-й, 15-й 1 st , 15 th
Липосомальный цитарабин Liposomal cytarabine	35 мг 35 mg	Инtrateкаль-но Intrathecal	1-й 1 st
Целекоксиб Celecoxib	400 мг 400 mg	Per os	Длительно For a long time
Циклофосфамид Cyclophosphamide	2,5 мг/кг 2.5 mg/kg	Per os	Чередующиеся 21-дневные циклы, длительно Alternating 21-day cycles, for a long time
Этопозид Etoposide	50 мг/м ² 50 mg/m ²		

и санации ликвора путем проведения метрономной ХТ [72].

В связи с неудовлетворительными результатами лечения АТРО ЦНС у детей с использованием стандартных методов противоопухолевой терапии продолжены поиски новых подходов к лечению с учетом молекулярно-генетических особенностей данного вида опухолей. В случаях АТРО инаktivация гена *INI1* приводит к повышению экспрессии проонкогенов: циклин D1, аврора киназа A, *GLI1* [12, 13], являющихся возможными мишенями для таргетной терапии. На основании знаний сигнальных путей, измененных при АТРО, разработан ряд соединений с потенциальной терапевтической активностью, например: алисертиб (ингибитор Аврора киназы A), рибоциклиб (ингибитор циклин D1/CDK4, 6). Предварительные результаты свидетельствуют о возможной эффективности данных препаратов [73].

Отдельное внимание следует уделять лечению АТРО ЦНС у пациентов с RTPS с использованием интенсивных режимов ХТ и ВДХТ с заменой или задержкой проведения ЛТ/использованием протонной ЛТ; а также применения таргетных препаратов в комбинации со стандартными режимами ХТ или до ее начала [74].

Выводы

АТРО являются крайне агрессивными опухолями ЦНС, чаще всего они развиваются у детей младшего возраста. Большое значение в этиологии, диагностике и лечении играют молекулярно-генетические особенности АТРО, основной из которых является мутация гена *SMARCB1*. На основании представленных результатов терапии АТРО различных исследовательских групп можно сделать вывод о неудовлетворительном уровне выживаемости пациентов на сегодняшний день, особенно младшей возрастной группы, несмо-

тря на использование мультимодальной стратегии терапии. Наиболее эффективным протоколом лечения можно признать MUV AT/RT (Австрия), он позволяет достичь уровня 5-летней БСВ – $88,9 \pm 10,58\%$. При проведении метаанализа опубликованных данных по лечению АТРО ЦНС не удалось найти единых рекомендаций о преимуществах включения в 1-ю линию терапии таких методов, как интравентрикулярное введение цитостатиков, ВДХТ с ауто-ТГСК, поддерживающая ХТ. Затруднительным является сравнение эффективности различных режимов противоопухолевой терапии ввиду малочисленности возрастных групп, гетерогенности используемых режимов ХТ и ЛТ. Тем не менее наиболее значимыми факторами благоприятного исхода являются такие, как тотальное удаление опухоли, раннее начало ЛТ, использование интенсивных режимов ХТ с включением алкилирующих препаратов, антрациклинов, высокодозного МТХ. Основным препаратом при проведении ВДХТ

с ауто-ТГСК является тиотепа, благодаря наиболее высокой способности проникать через ГЭБ.

Следует разделять когорты больных, имеющих ответ и демонстрирующих устойчивость к 1-й линии стандартной противоопухолевой терапии, и использовать новые таргетные препараты у пациентов с рефрактерными опухолями или ранними рецидивами заболевания с учетом достижений в области молекулярной генетики.

Пациенты, перенесшие лечение по поводу АТРО, должны находиться под динамическим наблюдением специалистов разных профилей в целях мониторинга отсроченной токсичности проведенной терапии, нейроркогнитивных функций и качества жизни, а также ранней коррекции выявленных нарушений.

Необходимо проведение проспективных исследований в отношении АТРО ЦНС у детей в Российской Федерации с использованием наиболее эффективной международной стратегии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tekautz T., Fuller C., Blaney S., Foulad M., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., Krasin M., Dalton J., Hale G., Kun L.E., Wallace D., Gilbertson R.J., Gajjar A. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT): Improved Survival in Children 3 Years of Age and Older With Radiation Therapy and High-Dose Alkylator-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
2. Burger P.C., Yu I.T., Tihan T., Friedman H.S., Strother D.R., Kepner J.L., Duffner P.K., Kun L.E., Perlman E.J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1083–92. PMID: 9737241.
3. Von Hoff K., Hinkes B., Dannenmann-Stern E., von Bueren A.O., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Emser A., Zwiener I., Schlegel P.G., Kuehl J., Frühwald M.C., Kortmann R.D., Pietsch T., Rutkowski S. Frequency, risk-factors and survival of children with atypical teratoid rhabdoid tumors (AT/RT) of the CNS diagnosed between 1988 and 2004, and registered to the German HIT database. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):978–85. doi: 10.1002/pbc.23236.
4. Hilden J., Meerbaum S., Burger P., Finlay J., Janss A., Scheithauer B.W., Walter A.W., Rorke L.B., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2877–84. doi: 10.1200/JCO.2004.07.073.
5. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., Jabado N., Scheinmann K., Eisenstat D., Fryer C., Fleming A., Mpofo C., Larouche V., Strother D., Bouffet E., Huang A. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer* 2012;48(3):353–9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.005.
6. Михайленко Д.С., Телешова М.В., Перепечин Д.В., Ефремов Г.Д., Качанов Д.Ю., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Лаврина С.Г., Митрофанова А.М., Коновалов Д.М., Варфоломеева С.Р., Алексеев Б.Я. Герминальные nonsense-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек. *Онкоурология* 2017;3:14–9. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19. [Mikhaylenko D.S., Teshova M.V., Perepechin D.V., Efremov G.D., Kachanov D.Yu., Raykina E.V., Bobrylina V.O., Lavrina S.G., Mitrofanova A.M., Kononov D.M., Varfolomeeva S.R., Alekseev B.Ya. Germline nonsense-mutations of the *SMARCB1* gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors. *Onkourologiya = Oncourology* 2017;3:14–9. (In Russ.)].
7. Bourdeaut F., Lequin D., Brugieres L., Reynaud S., Dufour C., Doz F., André N., Stephan J.L., Pérel Y., Oberlin O., Orbach D., Bergeron C., Rialland X., Fréneaux P., Ranchere D., Figarella-Branger D., Audry G., Puget S., Evans D.G., Pinat J.C., Capra V., Mosseri V., Coupiér I., Gauthier-Villars M., Pierron G., Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
8. Митрофанова А.М., Коновалов Д.М., Кисляков А.Н., Рошин В.Ю., Абрамов Д.С., Рогожин Д.В. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли детского возраста. *Архив патологии* 2013;5:36–42. [Mitrofanova A.M., Kononov D.M., Kislyakov A.N., Roshchin V.Yu., Abramov D.S., Rogozhin D.V. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of childhood. *Arkhirv patologii = Pathology Archive* 2013;5:36–42. (In Russ.)].
9. Пьянзин С.Ю., Сивцова Е.В. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль головного мозга у детей. *Нейрохирургия* 2007;4:47–50. [Pyanzin S.Yu., Sivtsova E.V. Atypical teratoid-rhabdoid brain tumor in children. *Neyrokhirurgiya = Neurosurgery* 2007;4:47–50. (In Russ.)].
10. Frühwald M.C., Biegel J.A., Bourdeaut F., Roberts C., Chi S.N. Atypical teratoid/rhabdoid tumors – current concepts, advances in biology, and potential future therapies. *Neuro Oncol* 2016;18(6):764–78. doi: 10.1093/neuonc/nov264.
11. Hasselblatt M., Isken S., Linge A., Eikmeier K., Jeibmann A., Oyen F., Nagel I., Richter J., Bartelheim K., Kordes U., Schneppenheim R., Frühwald M., Siebert R., Paulus W. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than *SMARCB1* aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(2):185–90. doi: 10.1002/gcc.22018.
12. Ginn K., Gaajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions. *Front Oncol* 2012;2:114. doi: 10.3389/fonc.2012.00114.
13. Kohashi K., Oda Y. Oncogenic roles of *SMARCB1/INI1* and its deficient tumors. *Cancer Sci* 2017;108(4):547–52. doi: 10.1111/cas.13173.
14. Chi S., Zimmerman M., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., Rorke-Adams L.B., Fisher M.J., Janss A., Mazewski C., Goldman S., Manley P.E., Bowers D.C., Bendel A., Rubin J., Turner C.D., Marcus K.J., Goumnerova L., Ullrich N.J., Kieran M.W. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009;27(3):385–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
15. Dufour C., Beaugrand A., Le Deley M., Bourdeaut F., André N., Leblond P., Bertozzi A.I., Frappaz D., Rialland X., Fouyssac F., Edan C., Grill J., Quidot M., Varlet P. Clinicopathologic prognostic factors in childhood atypical teratoid and rhabdoid tumor of the central nervous system. *Cancer* 2011;118(15):3812–21. doi: 10.1002/cncr.26684.
16. Slave I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A., Dieckmann K., Woehrer A., Peters C., Widhalm G., Dorfer Ch., Czech T. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. *The Medical University of Vienna Experience* 1992–2012. *Cancer Med* 2014;3(1):91–100. doi: 10.1002/cam4.161.
17. Bartelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., Graf N., Dürken M., Gerss J., Hasselblatt M., Kortmann R., Teichert von Luetichau I., Nagel I., Nygaard R., Oyen F., Quiroga E., Schlegel P.G., Schmid I., Schneppenheim R., Siebert R., Solano-Paez P., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Frühwald M. Improved 6-year overall survival

- in AT/RT-results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med* 2016;5(8):1765–75. doi: 10.1002/cam4.741.
18. Ostrom Q.T., de Blank P.M., Kruchko C., Petersen C.M., Liao P., Finlay J.L., Stearns D.S., Wolff J.E., Wolinsky Y., Letterio J.J., Barnholtz-Sloan J.S. Alex's Lemonade Stand Foundation infant and Childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2005;23(7):1491–9. doi: 10.1093/neuonc/nou327.
19. Judkins A.R., Eberhart C.G., Wesseling P. Atypical teratoid/rhabdoid tumor. In: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of central nervous system. Lyon: IARC Press, 2007. Pp. 147–149.
20. Buscariollo D.L., Pak H.S., Roberts K.B., Yu J.B. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer* 2012;118(17):4212–9. doi: 10.1002/cncr.27373.
21. Chen M.L., McComb J.G., Krieger M.D. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: management and outcomes. *Neurosurg Focus* 2005;18(6A):E8. PMID: 16048294.
22. Warmuth-Metz M., Bison B., Dannemann-Stern E., Kortmann R., Rutkowski S., Pietsch T. CT and MRI imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *Neuroradiology* 2008;50(5):447–52. doi: 10.1007/s00234-008-0369-7.
23. Meyers S., Khademian Z., Biegel J., Chuang S.H., Korones D.N., Zimmerman R.A. Primary Intracranial Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors of Infancy and Childhood: MRI Features and Patient Outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(5):962–71. PMID: 16687525.
24. Biswas A., Julka K., Bakhshi S., Suri A., Rath G.K. Intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor: current management and a single institute experience of 15 patients from north India. *Acta Neurochirurgica* 2015;157(4):589–96. doi: 10.1007/s00701-015-2355-2.
25. Cheng Y., Lirng J., Chang F., Guo W.Y., Teng M.M., Chang C.Y., Wong T.T., Ho D.M. Neuroradiological findings in atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Acta Radiol* 2005;46(1):89–96. PMID: 15841745.
26. Meyers S., Wildenhain S., Chang J., Bourekas E.C., Beattie P.F., Korones D.N., Davis D., Pollack I.F., Zimmerman R.A. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1757–65. PMID: 11039362.
27. Gajjar A., Fouladi M., Walter A., Thompson S.J., Reardon D.A., Merchant T.E., Jenkins J.J., Liu A., Boyett J.M., Kun L.E., Heideman R.L. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:1825–8. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1825.
28. Shalaby T., Achini F., Grotzer M. Targeting cerebrospinal fluid for discovery of brain cancer biomarkers. *J Cancer Metastasis Treat* 2016;2:176–87. doi: 10.20517/2394-4722.2016.12.
29. Terterov S., Krieger M.D., Bowen I., McComb J.G. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:131–6. doi: 10.3171/2010.5. PEDS 09333.
30. Sredni S., Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.
31. Михайленко Д.С., Телешова М.В., Ефремов Г.Д., Алексеев Б.Я. Мутации гена *SMARCB1* в опухолях различной локализации. Альманах клинической медицины 2016;44(5):558–67. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567. [Mikhaylenko D.S., Teleshova M.V., Efremov G.D., Alekseev B.Ya. Mutations of the *SMARCB1* gene in human cancers. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2016;44(5):558–67. (In Russ.).]
32. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J., Albrecht S., Hamel N., Cavallone L., May S.T., Nicholson J.C., Coleman N., Murray M.J., Tauber P.F., Huntsman D.G., Schönberger S., Yandell D., Hasselblatt M., Tischkowitz M.D., Majewski J., Foulkes W.D. Familial rhabdoid tumor 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol* 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
33. Johansson G., Andersson U., Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol* 2016;55(4):401–11. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107190.
34. Kordes U., Gesk S., Frühwald M., Graf N., Leuschner I., Hasselblatt M., Jeibmann A., Oyen F., Peters O., Pietsch T., Siebert R., Schneppenheim R. Clinical and molecular features in patients with atypical teratoid rhabdoid tumor or malignant rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(2):176–81. doi: 10.1002/gcc.20729.
35. Biegel J., Busse T., Weissman B. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(3):350–366. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
36. Ammerlaan A., Arariu A., Hoben M., Baas F., Tijssen C., Teepen J., Wesseling P., Hulsebos T. Long-term survival and transmission of INI1-mutation via nonpenetrant males in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Br J Cancer* 2008;98(2):474–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604156.
37. Frühwald M., Hasselblatt M., Wirth S., Köhler G., Schneppenheim R., Subero J.I., Siebert R., Kordes U., Jürgens H., Vormoor J. Non-linkage of familial rhabdoid tumors to *SMARCB1* implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):273–8. doi: 10.1002/pbc.20526.
38. Kordes U., Bartelheim K., Modena P., Massimo M., Biassoni V., Reinhard H., Hasselblatt M., Schneppenheim R., Frühwald M.C. Favorable outcome of patients affected by rhabdoid tumors due to rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):919–21. doi: 10.1002/pbc.24793.
39. Torchia J., Picard D., Lafay-Cousin L., Hawkins C.E., Kim S.K., Letourneau L., Ra Y.S., Ho K.C., Chan T.S., Sin-Chan P., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G., Zielenska M., Faria C.C., Roque L., Baskin B., Birks D., Foreman N., Strother D., Klekner A., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Bognár L., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fuhs D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinman K., Johnston D., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Ramsay D.A., Fleming A.J., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Sirachainan N., Larbcharoensub N., Hongeng S., Barakzai M.A., Montpetit A., Stephens D., Grundy R.G., Schüller U., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Taylor M.D., Rutka J.T., Dirks P., Bader G.D., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Pietsch T., Judkins A.R., Jabado N., Bouffet E., Huang A. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(5):569–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70114-2.
40. Birks D., Donson A., Patel P., Dunham C., Muscat A., Algar E.M., Ashley D.M., Kleinschmidt-Demasters B.K., Vibhak R., Handler M.H., Foreman N.K. High expression of BMP pathway genes distinguishes a subset of atypical teratoid/rhabdoid tumors associated with shorter survival. *Neuro Oncol* 2011;13(12):1296–307. doi: 10.1093/neuonc/nor140.
41. Johann P., Erkek S., Zaparka M., Kerl K., Buchhalter I., Hovestadt V., Jones D.T.W., Sturm D., Hermann C., Segura Wang M., Korshunov A., Rhyzova M., Gröbner S., Brabetz S., Chavez L., Bens S., Gröschel S., Kratochwil F., Wittmann A., Sieber L., Georg C., Wolf S., Beck K., Oyen F., Capper D., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., von Deimling A., Milde T., Witt O., Kulozik A.E., Ebinger M., Shalaby T., Grotzer M., Sumerauer D., Zamecnik J., Mora J., Jabado N., Taylor M.D., Huang A., Aronica E., Bertoni A., Radlwimmer B., Pietsch T., Schüller U., Schneppenheim R., Northcott P.A., Korbel J.O., Siebert R., Frühwald M.C., Lichter P., Eils R., Gajjar A., Hasselblatt M., Pfister S.M., Kool M. Atypical teratoid/rhabdoid tumors are comprised of three epigenetic subgroups with distinct enhancer landscapes. *Cancer Cell* 2016;29(3):379–93. doi: 10.1016/j.ccr.2016.02.001.
42. Chen Y., Wong T., Ho D., Huang P.I., Chang K.P., Shiau C.Y., Yen S.H. Impact of radiotherapy for pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1038–43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.001.
43. Di Rocco C., Massimi L. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: Surgery. Division of Pediatric Neurosurgery Catholic University, Medical School-Rome, Italy, 2015. Pp. 643–650. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11274-9_40.
44. Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. Pediatric CNS Tumors. 2nd edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Pp. 273–283.
45. Кумирова Э.В., Желудкова О.Г., Бородин И.Д., Горбатов С.В., Лившиц М.И., Попов В.Е., Коршунов А.Г., Меликян А.Г., Кушель Ю.В., Озерова В.И., Озеров С.С., Горельшев С.К., Щербенко О.И., Зелинская Н.И., Полушкина О.Б., Говорина Е.В., Холодов Б.В., Тарасова Е.М., Купцова Е.В., Привалова Л.П., Карелин А.Ф., Шаммасов Р.З., Гришина Е.Н., Стремнева О.В., Белогузова М.Б., Шац Л.И., Мушинская М.В., Павлова Е.В., Мазеркина Н.А., Румянцев А.Г. Результаты лечения редких эмбриональных опухолей ЦНС у детей. *Педиатрия* 2008;87(4):64–8. [Kumirova E.V., Zheludkova O.G., Borodina I.D., Gorbatykh S.V., Livshits M.I., Popov V.E., Korshunov A.G., Melikyan A.G., Kushel Yu.V., Ozerova V.I., Ozerov S.S., Gorelyshev S.K., Shcherbenko O.I., Zelinskaya N.I., Polushkina O.B., Govorina E.V., Kholodov B.V., Tarasova E.M., Kuptsova E.V., Privalova L.P., Karelin A.F., Shamasov R.Z., Grishina E.N., Stremneva O.V., Belogurova M.B., Schatz L.I., Mushinskaya M.V., Pavlova E.V., Mazerkina N.A., Rumyantsev A.G. Results of treatment of rare CNS embryonic tumors in children. *Pediatrya = Pediatrics* 2008;87(4):64–68. (In Russ.).]

46. Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Русанова М.Г., Бородин И.Д., Горбатов С.В., Меликян А.Г., Горелышев С.К., Щербенко О.И., Зелинская Н.И., Озерова В.И. Атипичная тератойд-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у детей. Материалы конференции. Сибирский онкологический журнал 2006;45–6. [Zheludkova O.G., Korshunov A.G., Rusanova M.G., Borodina I.D., Gorbatykh S.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Shcherbenko O.I., Zelinskaya N.I., Ozerova V.I. Atypical teratoid-rhabdoid tumor of the central nervous system in children. Conference proceedings. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncology Journal 2006;45–6. (In Russ.)].
47. Geyer J., Sposto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R., Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.
48. Cohen B., Geyer J., Miller D., Curran J.G., Zhou T., Holmes E., Ingles S.A., Dunkel L.J., Hilden J., Packer R.J., Pollack L.F., Gajjar A., Finlay J.L.; Children's Oncology Group. Pilot Study of Intensive Chemotherapy with Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less than 3 Years of Age with Malignant Brain Tumors, The CCG-99703 Phase I/II Study. A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol* 2015;53(1):31–46. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.019.
49. Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and an Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00653068>.
50. Fagioli F., Biasin E., Mastrodicasa L., Sandri A., Ferrero I., Berger M., Vassallo E., Madon E. High-dose Thiotepa and Etoposide in Children with poor-prognosis brain tumors. *Cancer* 2004;100(10):2215–21. doi: 10.1002/cncr.20227.
51. Athale U., Duckworth J., Odam E., Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):651–63. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b258a9.
52. Duffner P., Horowitz M.E., Krischer J.P., Friedman H.S., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Mulhern R.K., James H.E., Freeman C., Seidel F.G., Kun L.E. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725–31. doi: 10.1056/NEJM199306173282401.
53. Gardner S., Asgharzadeh A., Green B., McCowage G., Finlay J. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):235–40. doi: 10.1002/pbc.21578.
54. Zaky W., Dhall G., Ji L., Haley K., Allen J., Atlas M., Bertolone S., Cornelius A., Gardner S., Patel R., Pradhan K., Shen V., Thompson S., Torkildson J., Sposto R., Finlay J.L. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(1):95–101. doi: 10.1002/pbc.24648.
55. Benesch M., Bartelheim K., Fleichhack G., Gruhn B., Schlegel P.G., Witt O., Stachel K.D., Hauch H., Urban C., Quehenberger F., Massimino M., Pietsch T., Hasselblatt M., Giangaspero F., Kordes U., Schneppenheim R., Hauser P., Klingebiel T., Frühwald M.C. High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Bone Marrow Transplant* 2014;49(3):370–5. doi: 10.1038/bmt.2013.208.
56. Maritz C., Lemare F., Laplanche A., Demirdjian S., Valteau-Couanet D., Dufour C. High-dose thiotepa-related neurotoxicity and the role of tramadol in children. *BMC Cancer* 2018;18(177):1–9. doi: 10.1186/s12885-018-4090-6.
57. Heideman R., Packer R., Reaman G., Allen J.C., Lange B., Horowitz M.E., Steinberg S.M., Gillespie A., Kovnar E.H., Balis F.M. A Phase II Evaluation of Thiotepa in Pediatric Central Nervous System Malignancies. *Cancer* 1993;72(1):271–5.
58. Nicolaidis T., Tihan T., Horn B., Biegel J., Prados M., Banerjee A. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Neurooncol* 2010;98:117–23. doi: 10.1007/s11060-009-0071-6.
59. Fidani P., De Ioris M., Serra A., De Sio L., Ilari I., Cozza R., Boldrini R., Milano G.M., Garrè M.L., Donfrancesco A. A multimodal strategy based on surgery, radiotherapy, ICE regimen and high dose chemotherapy in atypical teratoid/rhabdoid tumours: a single institution experience. *J Neurooncol* 2009;92(2):177–83. doi: 10.1007/s11060-008-9750-y.
60. Park E., Sung K., Baek H., Park K.D., Park H.J., Won S.C., Lim D.H., Kim H.S. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Young Children with Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System. *J Korean Med Sci* 2012;27:135–40. doi: 10.3346/jkms.2012.27.2.135.
61. Poplack D., Bleyer W., Horowitz M. Pharmacology of antineoplastic agents in cerebrospinal fluid. New York: Plenum Press, 1980.
62. Kerr J., Berg S., Blaney S. Intrathecal chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37(3):227–36. PMID: 11248578.
63. Chrzanowska E.K., Bartoszewski J., Drogosiewicz M., Kwiatkowski S., Skowronska-Gardas A. The importance of radiotherapy in paediatric atypical teratoid rhabdoid tumour of the brain. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2009;14(2):53–7. doi: 10.1016/S1507-1367(10)60022-3.
64. Seeringer A., Bartelheim K., Kerl K., Hasselblatt M., Leuschner I., Rutkowski S., Timmermann B., Kortmann R.D., Koscielniak E., Schneppenheim R., Warmuth-Metz M., Gerß J., Siebert B., Graf N., Boos J., Frühwald M.C. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors – experience of the EU-RHAB registry. *Klin Padiatr* 2014;226:143–8. doi: 10.1055/s-0034-1368719.
65. Spiegler B., Bouffet E., Greenberg M., Rutka J.T., Mabbott D.J. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004;22(4):706–13. doi: 10.1200/JCO.2004.05.186.
66. Kralik S.F., Ho C.Y., Finke W., Buchsbaum J.C., Haskins C.P., Shih C.S. Radiation necrosis in pediatric patients with brain tumors treated with proton radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(8):1572–8. doi: 10.3174/ajnr.A4333.
67. Christopherson K., Rotondo R., Bradley J., Pincus D.W., Wynn T.T., Fort J.A., Morris C.G., Mendenhall N.P., Marcus R.B., Indelicato D.J. Late toxicity following cranioplastic radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol* 2014;53(4):471–80. doi: 10.3109/0284186X.2013.862596.
68. Chiou S., Kao C., Chen Y., Chien C.S., Hung S.C., Lo J.F., Chen Y.J., Ku H.H., Hsu M.T., Wong T.T. Identification of CD133-Positive Radioresistant Cells in Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. *PLoS One* 2008;3(5):e2090. doi: 10.1371/journal.pone.0002090.
69. Yock T., Bhat S., Szymonifka J., Yeap B.Y., Delahaye J., Donaldson S.S., MacDonald S.M., Pulsifer M.B., Hill K.S., DeLaney T.F., Ebb D., Huang M., Tarbell N.J., Fisher P.G., Kuhlthau K.A. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumors survivors. *Radiation Oncol* 2014;113(1):89–94. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.017.
70. De Amorim Bernstein K., Sethi R., Trofimov A., Zeng C., Fullerton B., Yeap B.Y., Ebb D., Tarbell N.J., Yock T.I., MacDonald S.M. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):114–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.004.
71. Davanzo J., Greiner R., Barbour M., Rizk E. Radiation Necrosis Following Proton Beam Therapy in the Pediatric Population: a Case Series. *Cureus* 2017;9(10):e1785. DOI 10.7759/cureus.1785.
72. Berland M., Padovani L., Rome A., Pech-Gourg G., Figarella-Branger D., André N. Sustained Complete Response to Metronomic Chemotherapy in a Child with Refractory Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor: A Case Report. *Front Pharmacol* 2017;8:1–4. doi: 10.3389/fphar.2017.00792.
73. Wetmore C., Boyett J., Li S., Lin T., Bendal A., Gajjar A., Orr B.A. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro Oncol* 2015;17(6):882–8. doi: 10.1093/neuonc/nov017.
74. Nemes K., Bens S., Bourdeaut F., Hasselblatt M., Kool M., Johann P., Kordes U., Schneppenheim R., Siebert R., Frühwald M.C. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469816/>.

Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами

Е.М. Кольцова^{1,2}, А.Н. Баландина^{1,2}, Е.А. Серегина¹, А.В. Полетаев¹,
Т.А. Вуймо¹, М.А. Пантелеев^{1,2}, Ф.И. Атауллаханов^{1,2}

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

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук;
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

Контактные данные: Екатерина Михайловна Кольцова ekaterina_koltsova@bk.ru

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями как в детском, так и во взрослом возрасте сталкиваются с высокими рисками развития тромботических и геморрагических осложнений.

Около 40 % пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом сталкиваются с кровоточивостью, а частота развития тромбозов при этом заболевании колеблется от 1 до 36 %. Большинство тромбозов ассоциировано с использованием центральных венозных катетеров и применением L-аспарагиназы, которое приводит к значительному снижению синтеза большинства белков системы свертывания.

Массивные кровотечения составляют две трети среди всех причин ранней смерти пациентов детского возраста при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ). Абсолютные риски смерти вследствие кровотечения и лейкостаза варьируют от 1,8 % в общей популяции детей с ОМЛ до 14,3 % в популяции с гиперлейкоцитозом более $200 \times 10^9/\text{л}$. Риск возникновения тромботических осложнений у детей с ОМЛ варьирует в пределах 3,4–11 %. У пациентов с ОМЛ могут возникать сложные системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), чрезмерный фибринолиз или неспецифический протеолиз.

Лабораторная диагностика гемостаза у пациентов с лейкозами затруднена из-за сочетанного характера тромботических и геморрагических осложнений — у каждого конкретного больного с гемобластозом можно ожидать одновременно кровоточивость, тромбоз и даже ДВС-синдром (сочетающий в себе одновременно гипер- и гипокоагуляционные фазы). Из-за длительного характера лечения и варьирующей интенсивности различных блоков терапии состояние гемостаза пациента при манифестации заболевания не позволяет с какой-либо достоверностью предсказать осложнения на терапии индукции или консолидации. Вовлечение в патологический процесс сразу всех звеньев системы гемостаза — сосудистого, тромбоцитарного и плазменного — делает невозможным предикцию и диагностику тромбогеморрагических осложнений при помощи стандартных тестов гемостаза и общего анализа крови, поскольку они предназначены для оценки концентраций отдельных белков и функционирования отдельных компонентов системы гемостаза и никак не оценивают баланс между ее прокоагулянтными и антикоагулянтными составляющими. Глобальные тесты гемостаза, такие как тромбоэластография, тромбодинамика и тест генерации тромбина адекватно отражают гиперкоагуляционные состояния и могут послужить основой для разработки нового комплекса лабораторных тестов гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, детская гематология-онкология, тромбоз, кровотечение, лабораторная диагностика

Для цитирования: Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Вуймо Т.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):74–85.

Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias

Е.М. Koltsova^{1,2}, А.Н. Balandina^{1,2}, Е.А. Seregina¹, А.В. Poletaev¹, Т.А. Vuymo¹, М.А. Panteleev^{1,2}, F.I. Ataullakhanov^{1,2}

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

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology,
Russian Academy of Sciences; 4 Kosyгина St., Moscow, 119991, Russia

Patients with oncohematological diseases, both children and adults, face high risks of thrombotic and hemorrhagic complications.

About 40 % of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia develop bleedings, and the incidence of thrombosis in this disease ranges from 1 to 36 %. Most thromboses are associated with the use of central venous catheters and the use of L-asparaginase, which leads to a significant reduction in the synthesis of coagulation proteins.

Massive hemorrhages account for two-thirds of all causes of early death in pediatric patients with acute myelogenous leukemia (AML). Absolute risks of death due to bleeding and leukostasis range from 1.8 % in the total population of children with AML to 14.3 % in a population with hyperleukocytosis more than $200 \times 10^9/\text{l}$. The risk of thrombotic complications in children with AML varies between 3.4–11 %. In patients with AML, complex systemic coagulopathies may occur, such as disseminated intravascular coagulation (DIC), excessive fibrinolysis, or nonspecific proteolysis. This scale is not yet applicable due to the lack of research on its effectiveness in the pediatric population. The laboratory diagnostics of hemostasis is difficult due to the combined nature of thrombotic and hemorrhagic complications: bleeding, thrombosis and even DIC syndrome (combining both hyper- and hypocoagulation phases) can be expected in each specific patient with

hemoblastosis. Because of the long-term nature of the treatment and the varying intensity of the various treatment units, the patient's hemostasis during disease manifestation does not allow one to predict with any certainty the complications on induction or consolidation therapy. Involving all the components of the hemostasis system — vascular, platelet and plasma — into the pathological process makes prediction and diagnosis of thrombohemorrhagic complications impossible with the help of standard hemostatic tests and a general blood test, since these tests are designed to assess the concentrations of individual proteins and the functioning of individual components of the hemostatic system, and does not assess the balance between its procoagulant and anticoagulant components. Global hemostatic tests such as thromboelastography, thrombodynamics and thrombin generation test adequately reflect hypercoagulable conditions and can serve as a basis for the development of a new set of laboratory hemostasis tests.

Key words: hemostasis, pediatric hematology-oncology, thrombosis, hemorrhage, laboratory diagnostics

For citation: Koltsova E.M., Balandina A.N., Seregina E.A., Poletaev A.V., Vuymo T.A., Pantelev M.A., Ataullakhanov F.I. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2018;5(4): 74–85.

Информация об авторах

Е.М. Кольцова: к.б.н., ученый секретарь ЦТП ФХФ РАН, старший научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

А.Н. Баландина: к.б.н., заместитель директора по науке ЦТП ФХФ РАН, заведующая лабораторией трансляционной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: a_balandina@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7032-695X>

Е.А. Серегина: научный сотрудник группы клинического гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

А.В. Полетаев: руководитель группы клинического гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Т.А. Вуймо: к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tagaty@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3491-1884>

М.А. Пантелеев: д.ф.-м.н., к.б.н., и. о. директора ЦТП ФХФ РАН, заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mapantelev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Ф.И. Атауллаханов: член-корр. РАН, д.б.н., профессор, научный консультант ЦТП ФХФ РАН, заведующий отделом биофизики и системной биологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Information about the authors

E.M. Koltsova: Cand. of Sci. (Biol.), Scientific Secretary of the CTP PHCHPH RAS, Research Associate of the Laboratory of Translational Medicine Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

A.N. Balandina: Cand. of Sci. (Biol.), Deputy Director for Science of CTP PHCHPH RAS, Head of the Laboratory of Translational Medicine Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: a_balandina@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7032-695X>

E.A. Seregina: Research Associate of Clinical Hemostasis Group Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

A.V. Poletaev: Head of Clinical Hemostasis Group Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

T.A. Vuymo: Cand. of Sci. (Biol.), Leading Research Associate of the Laboratory of Translational Medicine Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: tagaty@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3491-1884>

M.A. Pantelev: Dr. of Sci. (Phys.-Math.), Cand. of Sci. (Biol.), Acting Director of CTP PHCHPH RAS, Head of the Laboratory of Cell Hemostasis and Thrombosis Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: mapantelev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

F.I. Ataullakhanov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Scientific Consultant of CTP PHCHPH RAS, Head of the Department of Biophysics and System Biology Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Вклад авторов

Е.М. Кольцова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

А.Н. Баландина: обзор публикаций по теме статьи, научная редакция статьи

Е.А. Серегина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

А.В. Полетаев: обзор публикаций по теме статьи

Т.А. Вуймо: обзор публикаций по теме статьи

М.А. Пантелеев: научная редакция статьи

Ф.И. Атауллаханов: научная редакция статьи

Authors' contributions

E.M. Koltsova: reviewing of publications of the article's theme, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

A.N. Balandina: reviewing of publications of the article's theme, scientific edition of the article

E.A. Seregina: reviewing of publications of the article's theme, writing the text of the manuscript

A.V. Poletaev: reviewing of publications of the article's theme

T.A. Vuymo: reviewing of publications of the article's theme

M.A. Pantelev: scientific edition of the article

F.I. Ataullakhanov: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Ф.И. Атауллаханов является соучредителем ООО «ГемаКор», которое имеет несколько патентов и патентных заявок, связанных с диагностическим использованием теста Тромбодинамика® (Атауллаханов Ф.И., международные патентные заявки: РСТ/CH2007/000543, дата подачи 02.11.2007 и РСТ/RU2012/000570, дата подачи 16.07.2012). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** F.I. Ataullakhanov is co-founder of HemaCore LLC, which holds several patents and patent applications that are related to the diagnostic use of Thrombodynamics® (Ataullakhanov F.I., international patent applications: PCT/CH2007/000543 filing date 02.11.2007 and PCT/RU2012/000570 filing date 16.07.2012). None of the other authors has any competing interests to declare.

Финансирование. Работа Ф.И. Атауллаханова была поддержана грантом Российского научного фонда № 16-14-00224, работа А.Н. Баландин и Е.М. Кольцовой была поддержана грантом президента для молодых ученых МК-913.2017.4 и грантом Российского научного фонда № 17-74-10224, работа М.А. Пантелеева была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 17-04-01309. / **Funding.** The work of F.I. Ataullakhanov was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 16-14-00224, the work of A.N. Balandina and E.M. Koltsova was supported by the President's grant for young scientists MK-913.2017.4 and the grant of the Russian Science Foundation No. 17-74-10224, the work of M.A. Pantelev was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research No. 17-04-01309.

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачебному и административному коллективу ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за содействие в организации и проведении научных исследований, результаты которых упомянуты в данном обзоре. / **Gratitude.** The authors are grateful to the medical and administrative team of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia for assistance in organizing and conducting research, the results of which are mentioned in this review.

Введение

Несмотря на достаточно серьезный риск возникновения тромботических и геморрагических осложнений у пациентов детского возраста с острыми лейкозами, до сих пор не существует адекватных стандартов лабораторного сопровождения основной терапии, а также отсутствуют рекомендации по назначению прокоагулянтной и антикоагулянтной терапии. Разнонаправленность изменений в системе гемостаза вследствие самого заболевания или его терапии, предрасполагающая таких пациентов как к тромбозам, так и к кровотечениям, делает невозможной их предикцию при помощи стандартных лабораторных методов, входящих в рутинную коагулограмму. В данном обзоре мы рассмотрим патогенез и современное состояние ситуации в области гемостаза у детей с острыми лейкозами.

Острый лимфобластный лейкоз

У детей самым частым онкогематологическим заболеванием является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), его доля среди всех лейкозов составляет около 80 %. У взрослых заболевание встречается гораздо реже, форма острого лейкоза диагностируется примерно у 10 % пациентов [1]. Около 40 % больных сталкиваются с кровоточивостью при остром лейкозе, однако она, как правило, не относится к жизнеугрожающим состояниям [2, 3]. Носовые кровотечения, десневые кровотечения и петехии, характерные для ОЛЛ, связаны с анемией и снижением количества тромбоцитов как следствием нарушения работы системы кроветворения и терапии при лейкозе [3]. Тяжелые геморрагии (желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, внутричерепные кровоизлияния) чаще развиваются вследствие прогрессирования ОЛЛ или позднего обнаружения болезни [2]. Однако ранняя смерть у пациентов с ОЛЛ составляет всего 1 % от всех диагностированных, при этом основной причиной являются инфекционные осложнения, которые могут привести к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), внутричерепные кровоизлияния вследствие угнетения гемопоэза являются 2-й причиной ранней смерти у пациентов с ОЛЛ до терапии [2]. ОЛЛ занимает 1-е место и в отношении частоты развития тромбозов у пациентов детского и подросткового возраста. При этом заболевании она колеблется, по данным разных исследователей, от 1 до 36 % [4].

Использование центральных венозных катетеров (ЦВК) является причиной 2/3 всех тромбозов при ОЛЛ у детей. Несмотря на то, что большинство из них протекает бессимптомно, они опасны развитием повторных тромботических эпизодов, которые случаются у 4–19 % пациентов [2, 4]. Кроме того, тромбоз в системе центральных вен опасен из-за возможности тромбоэмболии легочной артерии, он возникает у 8–15 % больных [4, 5]. По некоторым данным, пост-тромботический синдром развивается у 5–25 % пациентов [2, 4], а, по данным метаанализа, — у 50 % больных с тромбозом центральных вен [5]. В 2–4 % случаев тромбоз, ассоциированный с ЦВК, является непосредственной причиной смерти пациентов с ОЛЛ [4, 5].

Второй по частоте причиной развития тромбозов при ОЛЛ у детей является совместное использование L-аспарагиназы [1] и глюкокортикостероидных гормонов (в основном в терапии индукции) [2, 6]. Применение L-аспарагиназы в терапии ОЛЛ основано на снижении содержания аминокислоты аспарагина и существенной редукции синтеза белков. В здоровых клетках восстановление содержания происходит благодаря ферменту аспарагинсинтетазе, экспрессия которого в лейкозных клетках существенно снижена. Аспарагинсинтетаза может компенсировать недостаток аспарагина в большинстве здоровых клеток при терапии аспарагиназой. Но это не относится к печени, в которой идет синтез многих белков, в первую очередь плазменных [1, 7]. Применение аспарагиназы приводит к значительному снижению синтеза большинства белков системы свертывания, которые отвечают за про- и антикоагулянтные свойства крови [6]. Считается, что уменьшение концентрации фибриногена и фактора Виллебранда [1] в плазме крови чревато развитием геморрагических осложнений, редукция синтеза антитромбина III (АТIII) [6, 8, 9] — тромбозами. Однако, как показали исследования, изменения в концентрациях белков системы свертывания не отвечают на вопрос о рисках и направленности гематологических осложнений при острых лейкозах. Ведь, несмотря на то, что уменьшение концентрации фибриногена и прокоагулянтных факторов в плазме крови может быть чревато развитием геморрагических осложнений, в то время как редукция синтеза АТIII и протеина С — тромбозами, в клинической картине пациентов с ОЛЛ мы чаще наблюдаем тромбозы поверхностных и глубоких вен, тромбоз сагиттально-

го синуса, артериальный тромбоз и тромбозы венозных катетеров, ДВС-синдром [8]. Многочисленные исследования показывают, что терапия аспарагиназой приводит к значительному снижению синтеза большинства прокоагулянтных факторов свертывания крови (фибриногена, факторов II, V, VII, IX, X, фактора фон Виллебранда), а также плазминогена, АТIII, протеинов С и S [6, 8], а использование в терапии ОЛЛ глюкокортикостероидов, напротив, приводит к увеличению синтеза фактора свертывания VII, фактора фон Виллебранда, протромбина (фактора II), АТIII, а также ингибитора активатора плазминогена [1]. Но лабораторно подтвержденные изменения в концентрациях этих белков не дают ответа на вопрос о рисках тромботических осложнений при ОЛЛ. В итоге показано, что наиболее частым гематологическим побочным эффектом терапии ОЛЛ являются именно тромботические осложнения, и сложно определить, какие именно концентрации белков системы свертывания приводят к высокому риску тромбообразования [6].

Что касается тестов на оценку состояния системы свертывания, то в исследовании E. Truelove, A.K. Fielding и B.J. Hunt [1] показано, что в группе пациентов с ОЛЛ тесты на время свертывания (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ)) и концентрация фибриногена оказались нечувствительны к известным тромботическим осложнениям у этих больных, находясь всегда в области гипокоагуляции в связи с приемом L-аспарагиназы. При использовании результатов измерения концентрации АТIII для оценки протромботических тенденций было показано, что пониженная концентрация АТIII не всегда является четким предсказателем тромботических осложнений, часто клинический эффект от снижения концентрации АТIII отложенный и сложно провести зависимость между уровнем снижения АТIII и наличием клиники тромбоза. Также тесты свертывания (АЧТВ, ПВ) и концентрация фибриногена оказались нечувствительны к гиперкоагуляционным изменениям у детей с ОЛЛ на терапии с L-аспарагиназой, показывая лишь удлинение времен свертывания из-за подавления синтеза всех факторов свертывания крови в исследовании I.M. Appel et al. [10]. На 29-й день терапии дексаметазоном повышение концентраций факторов свертывания (VII, IX, V) и снижение естественных антикоагулянтов (АТIII, протеина С, протеина S) указывало на протромботические тенденции, однако при этом фибриноген оставался в норме и корреляций с клиническим тромбозом не было [10].

В итоге показано, что стандартные тесты оценки системы свертывания крови (АЧТВ, ПВ и ТВ) чувствительны к снижению концентрации прокоагулянтных факторов свертывания, обусловленных введением L-аспарагиназы и снижением белково-синтетической функции печени, однако не коррелируют с геморрагическими осложнениями при ОЛЛ, которые больше связаны со снижением количества тромбоцитов. При

этом эти тесты состояния свертывающей системы нечувствительны к гиперкоагуляции и не помогают в оценке риска главного гематологического осложнения при ОЛЛ – тромбоза [1, 6].

Исследование L.G. Mitchell et al. [9] показало, что наибольший эффект снижения белкового синтеза во время применения L-аспарагиназы в терапии ОЛЛ можно наблюдать по концентрации АТIII, что является признаком тромботических рисков. Однако из-за снижения этого показателя у всех пациентов с ОЛЛ на терапии с применением L-аспарагиназы, сложно определить, какая именно концентрация АТIII приводит к высокому риску тромбообразования. Показано, что снижение концентраций фибриногена, АТIII, протеина С и плазминогена при применении L-аспарагиназы (препараты *E. coli*- and *Erwinia* L-asparaginase) является фактором, который ведет к тромботическим и геморрагическим осложнениям у детей с ОЛЛ. Однако не определено, насколько сильно эти концентрации должны снизиться для однозначного увеличения риска тромботических осложнений [11].

Молекулярные маркеры, указывающие на повышенное свертывание, такие как D-димер и PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), изменяются у пациентов с ОЛЛ, но статистически незначимо [4]. У некоторых больных все-таки наблюдалось снижение t-PA (тканевый активатор плазминогена) [6] и повышение D-димера и PAI-1, однако корреляции с тромботическими осложнениями не обнаружено [1]. Еще несколько исследований, посвященных тромботическим рискам при ОЛЛ, указывают на изменения в маркерах – фрагментах протромбина F1+2 и ТАТ-комплекса, по которым можно судить о повышенной генерации тромбина. Но и эти тесты не дают ответа на вопрос о риске тромбоза у пациентов с ОЛЛ. Это согласуется со многими исследованиями, которые показывают, что только интегральные тесты системы гемостаза (тромбоэластография, тромбодинамик и тест генерации тромбина) адекватно отражают гиперкоагуляционные состояния [12, 13]. Ранее показано, что тест генерации тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал) в стандартной постановке не чувствителен к гиперкоагуляции у больных ОЛЛ [14], однако модифицированная постановка теста генерации тромбина с добавлением тромбомодулина показала статистически значимую разницу между пациентами с ОЛЛ и нормальным контролем, что, по мнению авторов, указывает на разбалансировку пути протеина S/протеина С [14]. Исследование прокоагулянтной активности микровезикул у пациентов с ОЛЛ с помощью теста генерации тромбина показало наличие изменений у 6 больных (у 4 из которых случился тромбоз) из 53 [15]. Исследование системы гемостаза у 73 детей с ОЛЛ, проходящих лечение по протоколу ALL-MB-2015 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, показало, что комбинация из 3 параметров (скорость роста сгустка

в тромбодинамике, концентрация АТIII и концентрация D-димеров) может служить для оценки риска тромботических осложнений. Всего с помощью ультразвукового ангиосканирования тромбозы были зарегистрированы у 40 (55 %) больных (неопубликованные данные). Большинство тромбозов обнаружено в группах пациентов с высокой скоростью роста сгустка и отсутствием изменений в концентрации D-димера во время терапии, независимо от концентрации АТIII частота тромбоза у этих пациентов составила около 45 %. При этом, несмотря на гиперкоагуляцию по скорости роста сгустка, при наличии повышений концентрации маркера лизиса сгустка, D-димера, частота тромбоза составляла около 10 %. Можно предполагать, что сохранение функциональной активности системы лизиса у некоторых пациентов с ОЛЛ позволяет им справиться с характерной для этого заболевания гиперкоагуляцией без тромботических осложнений.

На данном этапе у детей с ОЛЛ в рутинной практике не рекомендуется профилактика тромботических осложнений с помощью антикоагулянтной терапии, так как она может повысить токсичность лечения. Химиопрепараты, применяемые в терапии острых лейкозов, имеют ряд специфических побочных эффектов, которые связаны с кардио-, нейро- и гепатотоксичностью. Эти осложнения могут усилиться при взаимодействии препаратов химиотерапии (ХТ) с другими лекарствами. На данный момент не существует больших мультицентровых исследований, посвященных первичной тромбопрофилактике у детей [16]. Однако на небольших группах показано, что частота ретромбозов не зависит от наличия первичной тромбопрофилактики у детей и составляет около 15 % [17]. Профилактические дозы антикоагулянтов применяются лишь у группы пациентов со случившимся тромботическим осложнением в анамнезе, т. е. повышенным риском развития повторных тромбозов [16].

Острый миелобластный лейкоз

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенная группа клональных заболеваний гемопоэтической ткани, объединенных общим происхождением из миелоидных клеток-предшественников и различающихся по морфологическим, цитогенетическим, молекулярным и иммунологическим признакам [18]. ОМЛ составляет до 13 % всех острых лейкозов у детей в возрасте младше 10 лет. В отличие от ОЛЛ частота ОМЛ существенно возрастает во 2-м десятилетии жизни, составляя до 36 % всех случаев острого лейкоза у детей в возрасте от 15 до 19 лет [19]. Общая заболеваемость ОМЛ в США у детей в возрасте от 0 до 19 лет составляет 8,8 человек на миллион [19], в России — 2,7 человек на миллион, однако российская статистика может быть существенно занижена [20].

Массивные кровотечения составляют две трети среди всех причин ранней смерти пациентов детского

возраста при ОМЛ [21]. Основными независимыми факторами риска ранней смерти вследствие кровотечения/лейкостазы являются гиперлейкоцитоз более $200 \times 10^9/\text{л}$ и FAB-подтип ОМЛ М4 или М5. Абсолютные риски смерти вследствие кровотечения и лейкостаза варьируют от 1,8 % в общей популяции детей с ОМЛ до 14,3 % в популяции с гиперлейкоцитозом более $200 \times 10^9/\text{л}$ [22]. Наиболее распространенным видом кровотечений у детей с ОМЛ, приводящим к летальному исходу, являются внутримозговые кровотечения, частота возникновения которых составляет 5 % [23].

У пациентов с ОМЛ могут возникать сложные системные коагулопатии, такие как ДВС-синдром, чрезмерный фибринолиз или неспецифический протеолиз [24]. При недавно диагностированном ОМЛ большое количество миелобластов циркулируют в прямом контакте с плазмой крови. Ранние исследования показали влияние повышенной экспрессии на мембранах бластов и бластных микровезикулах тканевого фактора (ТФ), основного белка внешнего пути активации каскада свертывания, в патогенезе ДВС-синдрома [25], ассоциированного с ОМЛ. Более поздние исследования, однако, поставили под вопрос роль ТФ, экспрессируемого на поверхности бластов и микровезикул, в формировании гиперкоагуляции при ОМЛ и предложили альтернативные механизмы, такие как возникновение у пациента приобретенной резистентности к активированному протеину С [26]. На данный момент существуют подтверждения сочетанного механизма формирования ОМЛ-ассоциированной коагулопатии, который подразумевает вовлечение как внешнего, так и контактного путей активации. Например, через высвобождение повышенных количеств внеклеточной ДНК и РНК в кровоток, что приводит к активации фактора XII [27]. Кровотечение у детей с ОМЛ может возникать вторично по отношению к гиперлейкоцитозу (большое количество циркулирующих бластов, несущих на мембране ТФ, провоцирует внутрисосудистое свертывание и обуславливает кровотечение как следствие коагулопатии потребления) либо являться следствием повреждения сосудистой стенки в результате миграции лейкоцитарных клеток в периваскулярные пространства. Помимо механической обструкции микрососудов миелобласты активируют клетки эндотелия путем индуцирования экспрессии адгезионных рецепторов эндотелиальных клеток, таких как Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, что приводит к их адгезии на эндотелий. Миелобласты также способны адгезироваться на неактивированный сосудистый эндотелий путем секреции фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β) или дополнительных стимулирующих факторов [28]. Дополнительными изменениями после активации эндотелиальных клеток, вызванных цитокинами, могут быть потеря целостности сосудов и преобразование фенотипа эндотелия из антитромботического в протром-

ботический. Эндотелиальная дезинтеграция делает возможной миграцию миелобластов за пределы кровеносной системы и приводит к микрогеморрагиям. Взаимодействие тканей с миелобластами опосредуется металлопротеиназами (ММП, в частности ММП-9), которые экспрессируются на клеточной поверхности и секретируются во внеклеточную матрицу [29]. Со стороны клеточного гемостаза одним из основных факторов риска кровотечений при ОМЛ служит гипопролиферативная тромбоцитопения, являющаяся следствием самого заболевания или противоопухолевой терапии и присутствующая у всех пациентов [30]. Помимо тромбоцитопении тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с ОМЛ также характеризуется уменьшением функциональной активности тромбоцитов (что выражается в сниженной экспрессии гликопротеинов на их поверхности при активации различными агонистами) и снижением их размера [31], что также может вносить свой вклад в развитие кровотечений у пациентов с ОМЛ.

Риск возникновения тромботических осложнений у детей с ОМЛ варьирует в пределах 3,4–11 %. Однако, принимая во внимание в целом низкую частоту ОМЛ у детей по сравнению со взрослыми, а также то, что такие осложнения носят нелетальный характер и не влияют на выживаемость, исследования, касающиеся тромбозов у детей с ОМЛ, ограничены описаниями отдельных случаев и анализом маленьких выборок.

Патогенез тромбоза при ОМЛ схож с патогенезом ОМЛ-ассоциированного ДВС-синдрома. Бласты экспрессируют на своей поверхности различные протромботические вещества, такие как ТФ [32], раковый прокоагулянт (цистеиновая протеаза, напрямую активирующая фактор X независимо от фактора VII) [33], и цитокины [34]. Лейкемические бласты и микроvesикулы также активируют тромбоциты через цитокины и высвобождение фактора роста [35]. Помимо этого массовая клеточная смерть вследствие цитостатической противоопухолевой терапии приводит к высвобождению больших количеств внеклеточной ДНК в кровоток. Циркулирующая внеклеточная ДНК может влиять на гемостаз, индуцируя агрегацию тромбоцитов, стимулируя активацию коагуляции, ингибирование фибринолиза и изменение стабильности сгустка [36]. Таким образом, тромбоз при ОМЛ может возникать даже на фоне тромбоцитопении [37], что делает его лечение достаточно сложной и неоднозначной задачей.

Базовыми препаратами индукционных режимов всех без исключения протоколов лечения ОМЛ являются цитозин-арабинозид и антрациклины [38]. Как и практически любая схема ХТ, терапия при ОМЛ имеет сочетанный характер воздействия на систему гемостаза, предрасполагая пациента одновременно к кровотечениям (в основном вследствие тромбоцитопении как неизбежного побочного эффекта терапии) и к тромбозам. В целом терапия при ОМЛ считается существенно менее тромбогенной, чем

терапия при ОЛЛ, вследствие отсутствия в протоколах L-аспарагиназы. Исследований, напрямую оценивающих тромбогенность ХТ при ОМЛ у детей, не проводилось. Метаанализ исследований у детей с ОЛЛ показал повышенный риск развития тромбоза у пациентов, получавших антрациклины (6,1 %), по сравнению с теми, кто их не получал (2,7 %, $p = 0,05$ %); не было никакой разницы в типе используемого антрациклина [39]. Однако работы, посвященные режимам терапии без антрациклинов, относятся к 1980–1990-м годам, и тромбогенный эффект антрациклинов может быть следствием прогресса методов диагностики тромбозов, а не собственно эффектом от препаратов. Стоит отметить, что лабораторные данные на клеточных культурах подтверждают тот факт, что терапия антрациклинами все же может вносить вклад в частоту тромбозов и ДВС-синдрома при ОМЛ. Было показано, что при инкубации клеточных культур клеток эндотелия (EAhy926), а также опухолевых клеточных ОМЛ-линий (HL60 (ОМЛ М2), NB4 (ОМЛ М3) и U9379 (ОМЛ М5)) с идарубицином в течение суток происходит укорочение времени свертывания пулированной плазмы здоровых добровольцев (в качестве активатора используется суспензия клеточной культуры). Также инкубация с идарубицином приводила к повышению экспрессии ТФ, тромбомодулина и фосфатидилсерина на поверхности клеток исследуемых клеточных линий [40]. Цитозин-арабинозид не оказывал влияния на исследуемые клеточные линии [40]. Дополнительная терапия кортикостероидами также может оказывать прокоагулянтное влияние на систему гемостаза, однако эти данные подтверждаются только отдельными исследованиями и не подтверждены с помощью метаанализа. Механизм прокоагулянтного воздействия кортикостероидной терапии предположительно заключается в повышении концентраций факторов свертывания II и VIII и индукции гипофибринолитического состояния с повышением PAI-1 и снижением концентраций $\alpha 2$ -макроглобулина и t-PA [41].

Все пациенты с ОМЛ получают регулярные трансфузии компонентов крови на протяжении первых 4–6 нед индукционной терапии вследствие индуцированной аплазии кроветворения. В целях профилактики осложнений, связанных с лейкостазом и кровотечениями, пациентам из группы высокого риска (с М4- и М5-вариантами и инициальным лейкоцитозом более $50 \times 10^9/\text{л}$ и с М1- и М2-вариантами с инициальным лейкоцитозом $> 100 \times 10^9/\text{л}$) показано либо проведение лейкоцитафереза (заменного переливания у пациентов до 3-летнего возраста), либо медикаментозной циторедукции [38].

Критерии назначения антикоагулянтной профилактики пациентам детского возраста с ОМЛ в целом не отличаются от других видов онкологических заболеваний. Не рекомендуется проводить рутинную тромбопрофилактику у детей без тромбоэмболических эпизодов в анамнезе. Возможность назначения

тромбопрофилактики при условии отсутствия тромбоза в анамнезе может быть рассмотрена при условии наличия комплексного риска (например, наличия ЦВК, ожирения, приема гормональных контрацептивов либо гормональной заместительной терапии, госпитализации по поводу хирургического вмешательства, подросткового возраста). Рекомендуется назначать тромбопрофилактику пациентам с тромбозом в анамнезе в период получения интенсивной терапии основного заболевания при условии отсутствия противопоказаний к ее назначению. Основным агентом тромбопрофилактики у детей являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). При условии наличия тромбоцитопении назначение профилактических доз НМГ (объемы профилактической/терапевтической дозировки могут быть получены из рекомендаций АССР [42]) приемлемо при концентрации тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$, терапевтических — более $50 \times 10^9/\text{л}$. Механическая профилактика (например, компрессионные чулки) может быть назначена пациентам подросткового возраста в условиях необходимости их иммобилизации (например, для хирургического вмешательства). При наличии дополнительных факторов риска (например, иммобилизованный подросток с ожирением или принимающий оральные контрацептивы) следует предпочесть медикаментозную тромбопрофилактику. Рекомендации касательно продолжительности тромбопрофилактики и целевых диапазонов анти-Ха-активности могут быть получены из [16].

Лабораторная диагностика системы гемостаза при ОМЛ направлена, в первую очередь, на своевременную диагностику ДВС-синдрома. Показатели лабораторных тестов при ОМЛ сильно зависят от состояния каждого конкретного пациента, от агрессивности назначенной ХТ. Если пытаться выделить какие-то общие тенденции до начала лечения, можно отметить повышение концентрации маркеров активации тромбоцитов — тромбоцитарного фактора IV (в 30 раз) и тромбосана B_2 (в 4,6 раза) при нормальной концентрации простагландина F_{1a} у большинства больных, что свидетельствует об активации тромбоцитов без вовлечения сосудистого эндотелия. Уровень фибриногена в целом не отличается от нормы [43], встречаемость гипофибриногенемии ниже 1,8 г/л примерно равна 5 % при ОМЛ не М3-подтипа [44]. Уровень ингибиторов свертывания (протеина С и АТIII) при ОМЛ снижен примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми контролями. Концентрация тромбин-антитромбин (ТАТ)-комплекса у пациентов с ОМЛ примерно в 5,4 раза повышена по сравнению со здоровыми контролями. Времена свертывания (АЧТВ и ПВ) не показали достоверных изменений по сравнению со здоровыми контролями [45]. Уровень фибринопептида А и протромбинового фрагмента F1+2 также повышен у пациентов с ОМЛ [43].

Состояние системы фибринолиза пациентов с ОМЛ характеризуется повышенным содержанием

Д-димеров (в 7,7 раза по сравнению со здоровыми контролями). Уровень плазминогена не отличается от нормы. Уровень t-РА повышен в 2,5 раза по сравнению со здоровыми контролями, уровень PAI-1 не отличается от здоровых, уровень ингибитора α_2 -антиплазмина (α_2AP) составляет около 40 % от нормы [45]. Изменения в лабораторных показателях свидетельствуют о повышенной фибринолитической активности у таких пациентов, хотя и не такой высокой, как при развитии ДВС.

Параметры тромбоэластографии при ОМЛ сильно зависят от концентрации тромбоцитов пациента и получаемых трансфузий. Из-за тромбоцитопении у пациентов с ОМЛ все они смещены в сторону гипокоагуляции [46].

Посчитанный балл по шкале диагностики ДВС-синдрома International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH DIC) до начала ХТ является практическим инструментом оценки риска тромбоза у взрослых пациентов с ОМЛ. Отношение рисков (ОР) для индивидуальных параметров шкалы равно 3,03 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,86–10,64) для $PB \leq 19,3$ с; 11,71 (2,63–52,17) для $PB > 19,3$ (по сравнению с $PB < 16,3$ с); 2,79 (0,84–9,28) для D-димера от 0,5 до 4,0 мг/л (определяемого как умеренное повышение в балльной системе ISTH DIC); 12,03 (3,39–42,64) для D-димера $> 4,0$ мг/л (определяемого как значительное увеличение в балльной системе ISTH DIC) по сравнению с $< 0,5$ мг/л (нормальный диапазон). Концентрация фибриногена и концентрация тромбоцитов не имеют предсказательной силы относительно тромбоза у пациентов с ОМЛ. Балл выше 5 по шкале ISTH DIC является достоверным предиктором тромбоза при ОМЛ не М3-подтипа у взрослых пациентов ($OR = 4,79$ (1,71–13,45)). При этом балл по шкале ISTH DIC никак не ассоциирован с кровотечениями [47].

Острый промиелоцитарный лейкоз

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ, ОМЛ FAV-подтип М3) — особый вариант ОМЛ с преобладанием аномальных промиелоцитов. Встречаемость ОПЛ относительно других подтипов ОМЛ в детской популяции достаточно сильно варьирует и зависит от этнической принадлежности и географической области (доля ОПЛ среди всех подтипов ОМЛ у детей в США и Европе составляет 5–7 %, в Китае достигает 22 %, а в странах Латинской Америки — 28 %) [48]. Абсолютный показатель заболеваемости ОПЛ в детской популяции составляет в среднем 1–2 случая на миллион детского населения в год [49].

Характерной особенностью ОПЛ по сравнению с другими видами лейкозов является ярко выраженный геморрагический синдром, отсутствие гиперпластического синдрома и гепатоспленомегалии [49]. По сравнению с заболеванием у взрослых ОПЛ у детей чаще ассоциирован с гиперлейкоцитозом и более высоким количеством циркулирующих бластов; несмотря на

это, уровень выживаемости у детей и взрослых сопоставим [48]. Клонирование химерного гена и последующая разработка дифференцировочной терапии полностью трансретиноевой кислотой (all-trans retinoic acid, ATRA), а позже триоксидом мышьяка (Arsenic Trioxide, АТО), привели к созданию в начале 1990-х годов современной диагностической стратегии терапии ОПЛ [49]. На данный момент общая 10-летняя выживаемость при своевременной терапии АТРА или АТО в сочетании с цитостатической ХТ у пациентов с ОПЛ достигает 89–91 %, а бессобытийная выживаемость – 76 % [50].

Несмотря на успехи, достигнутые в вопросах диагностики и лечения ОПЛ, ранняя смертность до начала терапии и во время индукции остается неразрешенной проблемой современной гематологии-онкологии. Анализ данных многоцентровых клинических испытаний сообщает о снижении риска ранней смерти до 5–10 % по сравнению с 20 % ранней смертностью в эпоху «до АТРА». В действительности это связано, скорее всего, с тем, что эти данные получены на когортах специально отобранных пациентов, включенных в протоколы клинических испытаний, и не учитывают больных, умерших до регистрации в исследовании, до рандомизации или признанных некурабельными. Анализ данных, предоставленных отдельными центрами, возможно, более правильно отражает текущую ситуацию и говорит о том, что доля ранней смертности при ОПЛ осталась прежней, несмотря на открытие АТРА, и может достигать 17–29 % даже в развитых странах.

Основной причиной ранней смерти при ОПЛ являются массивные легочные и внутримозговые кровотечения (они составляют соответственно 32 % и 65 % всех причин смерти вследствие геморрагий) [51]. Геморрагический синдром различной степени тяжести характерен для всех пациентов и является основным диагностическим признаком ОПЛ.

Двумя основными механизмами коагулопатии при ОПЛ являются ТФ-индуцированный ДВС-синдром и первичный гиперфибринолиз. Промиелобласты на своей поверхности содержат большое количество ТФ, как показывают исследования клеточной линии NB4 и исследования на образцах пациентов [52]. Онкопротеин α -рецептора ретиноевой кислоты, уникальный для ОПЛ, активирует промотор ТФ [53]. Апоптоз является мощным индуктором экспрессии ТФ на промиелобластах [53]. Конечным результатом этой повышенной экспрессии ТФ является ДВС-синдром с потреблением факторов свертывания и фибриногена наряду с вторичным фибринолизом, который вызван появлением фибрина [51]. Помимо ТФ на поверхности бластов при лейкозах также экспрессируется так называемый раковый прокоагулянт (Са-зависимая цистеиновая протеаза, которая непосредственно активирует фактор X), наиболее высокий уровень которого отмечен на промиелобластах при ОПЛ. Механизм первичного гиперфибринолиза лежит в связывании

плазминогена и t-РА аннексином II, экспрессируемым на поверхности промиелобластов, что катализирует реакцию образования плазмينا в 60 раз. Помимо аннексина II промиелобласты также экспрессируют тканевый и урокиназный активаторы плазминогена на своей поверхности [54], в то время как концентрации α_2 -антиплазмينا и PAI-1 (основных ингибиторов фибринолиза) снижены у пациентов с ОПЛ [55]. Бласты активно везикулируют, микровезикулы при ОПЛ обладают теми же прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами, что и первоначальные клетки, и усиливают генерацию тромбина у пациентов по сравнению со здоровыми контролями [51].

Тромбозы при ОПЛ встречаются чаще, чем при других типах ОМЛ. Их частота варьирует в достаточно широких пределах – 4–26 % [47]. Частоты артериальных и венозных тромбозов примерно равны, большая часть тромбозов происходит до начала терапии или на индукции. Примечательно, что большая часть венозных тромбозов при ОПЛ не являются катетер-ассоциированными. Тромбозы редко становятся причиной смерти пациента, исключение составляют ишемические инсульты и инфаркты [56]. Описание тромботических осложнений у детей с ОПЛ ограничено отдельными случаями.

Помимо прокоагулянтных свойств промиелобластов тромбозы при ОПЛ также могут быть частично связаны с особенностями назначаемой терапии. АТРА обладает прокоагулянтным эффектом благодаря усилению экспрессии адгезивных молекул как на промиелоцитах, так и на эндотелии, и увеличению производства цитокинов. Индуцированный антрациклинами апоптоз может способствовать тромбогенезу в ОПЛ за счет высвобождения ТФ-несущих микрочастиц из поврежденных лейкозных клеток [57].

На настоящий момент про- и антикоагулянтная терапия/профилактика при ОПЛ включает в себя трансфузии компонентов крови для поддержания концентрации тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,0–1,5 г/л [51]. Своевременное назначение АТРА в подавляющем большинстве случаев купирует геморрагический синдром. Прочие препараты, включающие в себя гепарин, антифибринолитики, рекомбинантный фактор VIIa, применялись в основном в эру «до АТРА» и в настоящий момент не используются. Существуют сравнительно новые данные, свидетельствующие о том, что рекомбинантный тромбомодулин может стать полезным дополнением при лечении коагулопатии при ОПЛ [58]. Гепарин и антиагрегантные препараты при ОПЛ могут применяться только для лечения уже возникшего тромбоза, их назначение должно быть основано на индивидуальной оценке риска для каждого пациента, а лечение проводится после стабилизации лабораторных параметров гемостаза [59].

В большинстве случаев лабораторные параметры гемостаза при манифестации ОПЛ выходят за пределы нормы. Для пациентов характерна тромбоцитопе-

ния, часто тяжелая, средняя концентрация тромбоцитов составляет $30 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон — $4\text{--}135 \times 10^9/\text{л}$). Наблюдается заметное удлинение ПВ (медиана — 63 с, диапазон — 38–124 с) при нормальном АЧТВ (медиана — 26 с, диапазон — 21,5–36 с) и варьирующем фибриногене (медиана — 2,58 г/л, диапазон — 0–8,80 г/л) [60]. У многих людей с ОПЛ концентрация фибриногена в норме, хотя широкий диапазон наблюдаемых значений также указывает на то, что некоторые пациенты испытывают глубокую гипофибриногению. Маркеры активации коагуляции, включая D-димеры, F1+2, комплекс ТАТ и фибринопептид А, как правило, повышены при манифестации ОПЛ. Эти параметры улучшаются вскоре после начала лечения АТРА. По сравнению с прочими подтипами ОМЛ при ОПЛ средние показатели фибриногена у пациентов ниже, а концентрации D-димеров и продуктов деградации фибрина выше, что указывает на гиперфибринолиз как уникальный механизм коагулопатии при ОПЛ. Исследований, посвященных глобальным тестам гемостаза у таких больных, к сожалению, не существует.

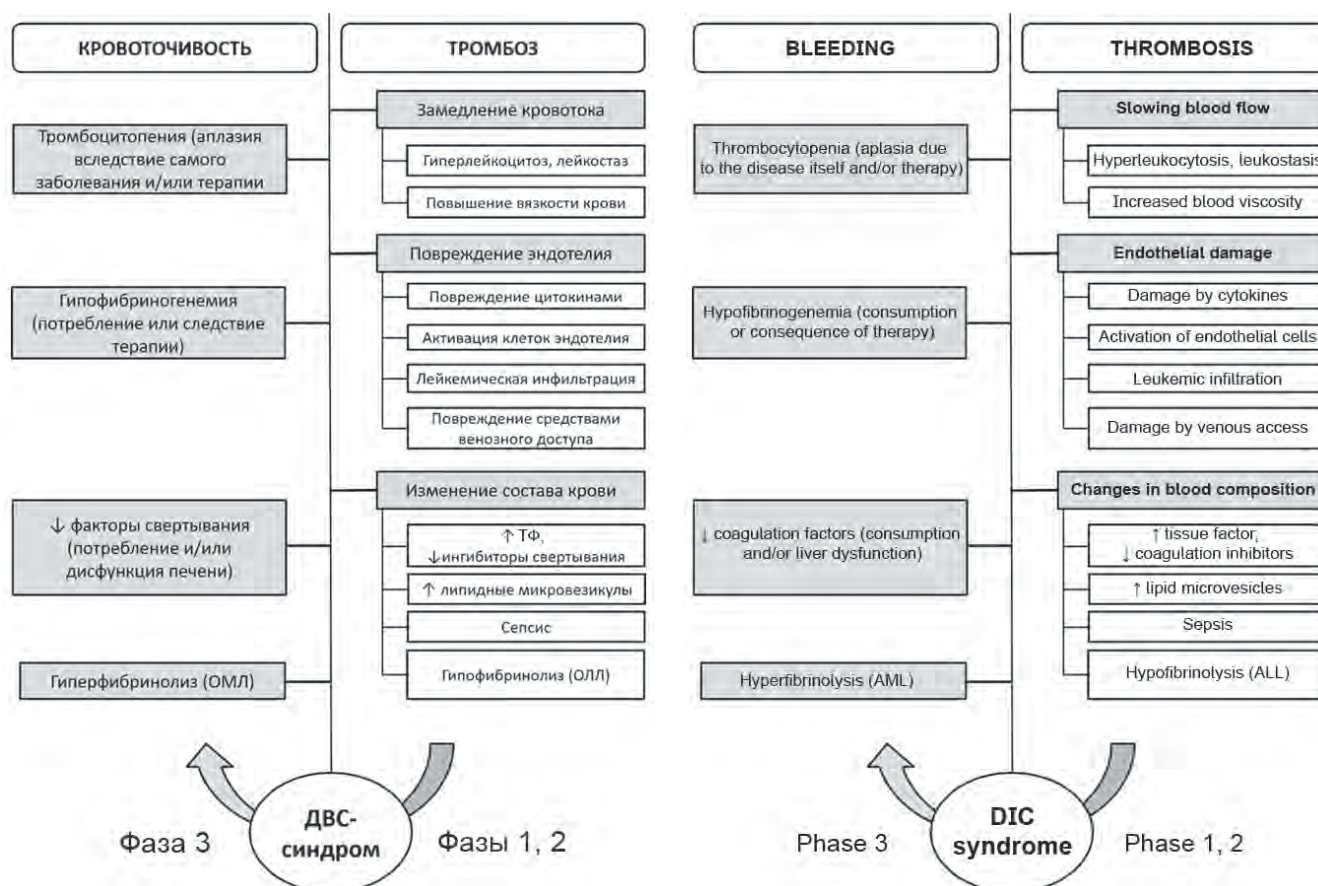
Уровень фосфатидилсерина, низкий уровень тромбоцитов, высокий уровень лейкоцитов, низкий уровень фибриногена, высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, удлиненное РТ и высокое значение D-димера ассоциированы с риском массивного кровотечения у пациентов с ОПЛ. Балл по шкале ISTH DIC выше 5 является достоверным предиктором кровотечения, выше 6 — ранней смерти

вследствие геморрагии у пациентов с ОПЛ [60]. Балл ниже 5 является предиктором венозного тромбоза [56], для артериального тромбоза достоверных предикторов не было обнаружено.

Общие особенности возникновения нарушений гемостаза у детей с лейкозами

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями как в детском, так и во взрослом возрасте сталкиваются с высокими рисками развития тромботических и геморрагических осложнений. На рисунке представлена общая схема механизма возникновения нарушений гемостаза у пациентов с гемобластомами.

Лабораторная диагностика гемостаза затруднена из-за сочетанного характера осложнений — у каждого конкретного пациента с гемобластомом можно ожидать одновременно кровоточивость, тромбоз и даже ДВС-синдром (сочетающий в себе одновременно гипер- и гипокоагуляционные фазы). Из-за длительного характера лечения и варьирующей интенсивности различных блоков терапии состояние гемостаза пациента при манифестации заболевания не позволяет с какой-либо достоверностью предсказать осложнения на терапии индукции или консолидации. Вовлечение в патологический процесс сразу всех звеньев системы гемостаза — сосудистого, тромбоцитарного и плазменного — делает невозможным предикцию и диагностику тромбогеморрагических осложнений при помощи стандартных тестов гемостаза



за и общего анализа крови, поскольку данные тесты предназначены для оценки концентраций отдельных белков и функционирования отдельных компонентов системы гемостаза и никак не оценивают баланс между ее прокоагулянтными и антикоагулянтными составляющими. Стоит также отметить, что если сдвиг системы в сторону гипокоагуляции и необходимость назначения прокоагулянтной профилактики или терапии можно грубо оценить по концентрации тромбоцитов в периферической крови и концентрации фибриногена в плазме, то лабораторных тестов, чувствительных к гиперкоагуляционным изменениям, в стандартной коагулограмме на данный момент не представлено.

Обе проблемы могут быть решены при использовании глобальных тестов гемостаза, которые оценивают интегральную работу системы свертывания и чувствительны к гиперкоагуляционным нарушениям. Наш опыт показывает, что применение глобального теста тромбодинамика в сочетании со стандартными параметрами концентрации D-димеров как маркера функционирования системы фибринолиза и концентрации АТIII может служить эффективным инструментом для

предикции тромбозов у детей с гемобластозами (неопубликованные данные). Внедрение глобальных тестов в рутинную клиническую практику требует дальнейшего проведения большего количества клинических исследований, а также повышения квалификации медицинского персонала, однако уже сейчас можно сказать о высоком потенциале данного типа лабораторных тестов для диагностики сложных коагулопатий, вовлекающих разные звенья системы гемостаза.

Заключение

Критерии назначения антикоагулянтной и прокоагулянтной профилактики в детской гематологии-онкологии весьма расплывчаты и основаны на оценке полуэмпирических «факторов риска», которые пока что даже не сформулированы в виде шкалы. На данный момент объективных критериев назначения, дозирования и продолжительности подобной профилактики для данной группы пациентов не существует. Разработка таких критериев и выделение групп риска по клиническим и лабораторным параметрам является первоочередной задачей на стыке гемостазиологии и детской гематологии-онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Truelove E., Fielding A.K., Hunt B.J. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013;27:553–9. doi: 10.1038/leu.2012.290.
2. Nowak-Göttl U., Kenet G., Mitchell L.G. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:103–14. doi: 10.1016/j.beha.2009.01.003.
3. Aderka D., Praff G., Santo M., Weinberger A., Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci* 1986;291:147–51. doi: 10.1097/00000441-198603000-00001.
4. Payne J.H., Vora A.J. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138:430–45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06677.x.
5. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216–22. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
6. Sehgal S., Sharma S., Chandra J., Nangia A. Coagulation profile during induction chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pathol Microbiol* 2017;60:50–6. doi: 10.4103/0377-4929.200029.
7. Kuhle S., Massicotte P., Chan A., Adams M., Abdolell M., de Veber G., Mitchell L. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost* 2004;92:722–8. doi: 10.1160/TH04-04-0207.
8. Bushman J.E., Palmieri D., Whinna H.C., Church F.C. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000;24:559–65. doi: 10.1016/S0145-2126(00)00017-5.
9. Mitchell L.G., Halton J.M., Vegh P.A., Barr R.D., Venneri T., Pai K.M., Andrew M.E. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:120–6. PMID: 8166364.
10. Appel I.M., Hop W.C.J., van Kessel-Bakvis C., Stigter R., Pieters R. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 2008;100:330–7. doi: 10.1160/TH07-10-0620.
11. Mall V., Thomas K.B., Sauter S., Niemeyer C.M., Sutor A.H. Effect of glucocorticoids, *E. coli*- and Erwinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 1999;211:205–10. doi: 10.1055/s-2008-1043789.
12. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J* 2015;13(1):4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.
13. Panteleev M.A., Hemker H.C. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects. *Thromb J* 2015;13:5. doi: 10.1186/s12959-014-0032-y.
14. Rozen L., Noubouossie D., Dedeken L., Huybrechts S., Lê P.Q., Ferster A., Demulder A. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:294–301. doi: 10.1002/pbc.26228.
15. Gheldof D., Haguet H., Dogné J.M., Bouvy C., Graux C., George F., Sonet A., Chatelain C., Chatelain B., Mullier F. Procoagulant activity of extracellular vesicles as a potential biomarker for risk of thrombosis and DIC in patients with acute leukaemia. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:224–32. doi: 10.1007/s11239-016-1471-z.
16. Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., Chan A.K.C., Palumbo J.S., Balagtas J.M.S.; Subcommittee on Hemostasis and Malignancy and the Subcommittee on Pediatric/Neonatal Thrombosis and Hemostasis. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;16(1):175–80. doi: 10.1111/jth.13895.
17. Wiegering V., Schmid S., Andres O., Wirth C., Wiegering A., Meyer T., Winkler B., Schlegel P.G., Eylich M. Thrombosis as a complication of central venous access in pediatric patients with malignancies: a 5-year single-center experience. *BMC Hematol* 2014;14(1):18. doi: 10.1186/2052-1839-14-18.
18. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Исаев В.Г., Соколов А.Н., Куликов С.М., Клясова Г.А. Итоги многоцентрового исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Терапевтический архив 2007;79:14–9. [Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., Isaev V.G., Sokolov A.N., Kulikov S.M., Klyasova G.A. Results of

- a multicenter study on the treatment of adult acute myeloid leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2007;79:14–9. (In Russ.).
19. Madhusoodhan P.P., Carroll W.L., Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46:229–41. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.04.003.
20. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignancies in Russia in 2016 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: MNIIOI named after P.A. Gertsens – affiliate FGBU NMIC radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.).]
21. Slats A.M., Egeler R.M., van der Does-van den Berg A., Korbijn C., Hählen K., Kamps W.A., Veerman A.J.P., Zwaan C.M. Causes of death—other than progressive leukemia—in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005;19(4):537–44. doi: 10.1038/sj.leu.2403665.
22. Creutzig U., Rössig C., Dworzak M., Stary J., von Stackelberg A., Wössmann W., Zimmermann M., Reinhardt D. Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric Patients with AML With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:640–5. doi: 10.1002/pbc.25855.
23. Lieberman F., Villgran V., Normolle D., Boyiadzis M. Intracranial Hemorrhage in Patients Newly Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia and Hyperleukocytosis. *Acta Haematol* 2017;138:116–8. doi: 10.1159/000478690.
24. Dicke C., Amirkhosravi A., Spath B., Jiménez-Alcázar M., Fuchs T., Davila M., Francis J.L., Bokemeyer C., Langer F. Tissue factor-dependent and -independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:1–15. doi: 10.1186/s40164-015-0018-x.
25. López-Pedraza C., Jardí M., del Mar Malagón M., Inglés-Esteve J., Dorado G., Torres A., Féliz J., Velasco F. Tissue factor (TF) and urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and bleeding complications in leukemic patients. *Thromb Haemost* 1997;77:62–70. doi: 10.1055/s-0038-1655908.
26. Negaard H.F., Iversen P.O., Ostenstad B., Mowinkel M.C., Sandset P.M. Increased acquired activated protein C resistance in unselected patients with hematological malignancies. *J Thromb Haemost* 2008;6:1482–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03060.x.
27. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012;122:2331–6. doi: 10.1172/JCI60229.
28. Stucki A., Rivier A., Gikie M., Monai N., Schapira M., Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts : molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination Endothelial cell activation by myeloblasts : molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001;97:2121–9. doi: 10.1182/blood.V97.7.2121.
29. Röllig C., Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(21):3246–52. doi: 10.1182/blood-2014-10-551507.
30. Comont T., Tavitian S., Bardiaux L., Fort M., Debiol B., Morère D., Bérard E., Delabesse E., Luquet I., Martinez S., Huguet F., Récher C., Bertoli S. Platelet transfusion refractoriness in patients with acute myeloid leukemia treated by intensive chemotherapy. *Leuk Res* 2017;61:62–7. doi: 10.1016/j.leukres.2017.08.015.
31. Psaila B., Bussel J.B., Frelinger A.L., Babula B., Linden M.D., Li Y., Barnard M.R., Tate C., Feldman E.J., Michelson A.D. Differences in platelet function in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia compared to equally thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2011;9:2302–10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04506.x.
32. Hudák R., Debreceni I.B., Deák I., Szabó G.G., Hevessy Z., Antal-Szalmás P., Osterud B., Kappelmayer J. Laboratory characterization of leukemic cell procoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1215–23. doi: 10.1515/ccclm-2017-0021.
33. Falanga A., Barbui T., Rickles F.R. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:204–10. doi: 10.1055/s-2008-1079262.
34. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339–46. doi: 10.1002/cncr.23062.
35. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J., Kim S.J., Cho Y.H., Kim G.M., Chung C.S., Lee K.H., Ahn M.J., Moon G.J. Cancer cell-derived extracellular vesicles are associated with coagulopathy causing ischemic stroke via tissue factor-independent way: The OASIS-CANCER study. *PLoS One* 2016;11(7):e0159170. doi: 10.1371/journal.pone.0159170.
36. Liaw P.C., Ito T., Iba T., Thachil J., Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev* 2016;30:257–61. doi: 10.1016/j.blre.2015.12.004.
37. De Stefano V., Sorà F., Rossi E., Chiusolo P., Laurenti L., Fianchi L., Zini G., Pagano L., Sica S., Leone G. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: Occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985–92. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x.
38. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза, 2014 [Электронный ресурс]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР> (дата обращения 20.06.2018). [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia, 2014 [Electronic resource]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР> (appeal date 20.06.2018). (In Russ.).]
39. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216–22. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
40. Tsunaka M., Shinki H., Koyama T., Maraveyas A., Madden L., Willems G. Cell-based evaluation of changes in coagulation activity induced by antineoplastic drugs for the treatment of acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2017;12:e0175765. doi: 10.1371/journal.pone.0175765.
41. Athale U., Chan A. Thromboembolic Complications in Pediatric Hematologic Malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:416–26. doi: 10.1055/s-2007-976177.
42. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308.
43. Speiser W., Pabinger-Fasching I., Kyrle P.A., Kapiotis S., Kottas-Heldenberg A., Bettelheim P., Lechner K. Hemostatic and fibrinolytic parameters in patients with acute myeloid leukemia: Activation of blood coagulation, fibrinolysis and unspecific proteolysis. *Blut* 1990;61:298–302. PMID: 2271776.
44. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., Jäger U., Gisslinger H., Knöbl P., Eichinger S., Kyrie P.A., Valent P., Speiser W., Schwarzwanger I., Mannhalter C., Lechner K. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia* 1998;12:1182–6. doi: 10.1038/sj.leu.2401101.
45. Reddy V.B., Kowal-Vern A., Hoppensteadt D.A., Kumar A., Walenga J.M., Fareed J., Schumacher H.R. Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 1990;94:397–403. doi: 10.1177/1076029607302435.
46. Larsen A.M., Leinøe E.B., Johansson P.I., Birgens H., Ostrowski S.R. Haemostatic function and biomarkers of endothelial damage before and after RBC transfusion in patients with haematologic disease. *Vox Sang* 2015;109:52–61. doi: 10.1111/vox.12249.
47. Libourel E.J., Klerk C.P.W., van Norden Y., de Maat M.P.M., Kruij M.J., Sonneveld P., Löwenberg B., Leebeek F.W.G. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for both arterial and venous thrombosis in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128:1854–61. doi: 10.1182/blood-2016-02-701094.
48. Testi A.M., D'Angiò M., Locatelli F., Pession A., Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia (APL): comparison between children and adults. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014032. doi: 10.4084/mjhid.2014.032.
49. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Хачатрян Л.А. Федеральные клинические рекомендации по лечению острого промиелоцитарного лейкоза у детей, 2015. [Электронный ресурс]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР> (дата обращения 20.06.2018). [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Khachatryan L.A. Federal clinical guidelines for the

- treatment of acute promyelocytic leukemia in children, 2015 [Electronic resource]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР> (appeal date 20.06.2018). (In Russ.).
50. Stein E.M., Tallman M.S. Acute promyelocytic leukemia in children and adolescents. *Acta Haematol* 2014;132:307–12. doi: 10.1159/000365117.
 51. Mantha S., Tallman M.S., Soff G.A. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016;23:121–6. doi: 10.1097/MOH.0000000000000221.
 52. Kwaan H.C. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:332–6. doi: 10.1055/s-0034-1370792.
 53. Yan J., Wang K., Dong L., Liu H., Chen W., Xi W., Ding Q., Kieffer N., Caen J.P., Chen S., Chen Z., Xi X. PML/RARalpha fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC-containing element without direct DNA association. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3716–21. doi: 10.1073/pnas.0915006107.
 54. Dombret H., Scrobohaci M.L., Ghorra P., Zini J.M., Daniel M.T., Castaigne S., Degos L. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia* 1993;7:2–9. PMID: 8418375.
 55. Sakata Y., Murakami T., Noro A., Mori K., Matsuda M. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991;77:1949–57. PMID: 1708294.
 56. Mitrovic M., Suvajdzic N., Elezovic I., Bogdanovic A., Djordjevic V., Miljic P., Djunic I., Gvozdenov M., Colovic N., Virijevic M., Lekovic D., Vidovic A., Tomin D. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2015;135:588–93. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.026.
 57. Rashidi A., Silverberg M.L., Conkling P.R., Fisher S.I. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2013;131:281–9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.024.
 58. Yokoyama H., Takahashi N., Katsuoka Y., Inomata M., Ito T., Meguro K., Kameoka Y., Tsumanuma R., Murai K., Noji H., Ishizawa K., Ito S., Onishi Y., Harigae H. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant soluble thrombomodulin for patients with disseminated intravascular coagulation associated with acute leukemia: multicenter prospective study by the Tohoku Hematology Forum. *Int J Hematol* 2017;105:606–13. doi: 10.1007/s12185-017-2190-8.
 59. Chang H., Kuo M.C., Shih L.Y., Wu J.H., Lin T.L., Dunn P., Tang T.C., Hung Y.S., Wang P.N. Acute promyelocytic leukemia-associated thrombosis. *Acta Haematol* 2013;130:1–6. doi: 10.1159/000345833.
 60. Mitrovic M., Suvajdzic N., Bogdanovic A., Kurtovic N.K., Sretenovic A., Elezovic I., Tomin D. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : A new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013;30(1):478. doi: 10.1007/s12032-013-0478-y.

Статья поступила в редакцию: 25.07.2018. Принята в печать: 29.10.2018.

Article was received by the editorial staff: 25.07.2018. Accepted for publication: 29.10.2018.

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.

Успешная таргетная терапия у больного с трансформацией *BRAF*-мутированной амелобластомы в недифференцированную круглоклеточную саркому

Г.Б. Сагоян, Ю.М. Мареева, В.Ю. Рошин, Н.С. Грачёв, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй,
В.П. Бондаренко, М.А. Алексеев, Г.С. Овсянникова, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

В статье описан клинический случай пациента в возрасте 15 лет с последовательной трансформацией амелобластомы верхней челюсти в амелобластическую фибросаркому и недифференцированную круглоклеточную саркому в результате частых рецидивов на фоне стандартного противоопухолевого лечения. Данный клинический пример представляет собой интерес не только ввиду сохранения мутации в гене *BRAF* на всех этапах трансформации, что позволило провести успешную терапию ингибиторами *BRAF* и *MEK* после исчерпания всех стандартных терапевтических возможностей.

Ключевые слова: амелобластома, амелобластная фибросаркома, недифференцированная круглоклеточная саркома, трансформация, мутация *BRAF V600E*, вемурафениб, кобиметиниб

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Мареева Ю.М., Рошин В.Ю., Грачёв Н.С., Коновалов Д.М., Друй А.Е., Бондаренко В.П., Алексеев М.А., Овсянникова Г.С., Литвинов Д.В., Жуков Н.В. Успешная таргетная терапия у больного с трансформацией *BRAF*-мутированной амелобластомы в недифференцированную круглоклеточную саркому. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):86–93.

Successful targeted therapy in a patient with transformation of a *BRAF*-mutated ameloblastoma into an undifferentiated round-cell sarcoma

G.B. Sagoyan, Yu.M. Mareeva, V.Yu. Roshchin, N.S. Grachev, D.M. Konovalov, A.E. Druy,
V.P. Bondarenko, M.A. Alekseev, G.S. Ovsyannikova, D.V. Litvinov, N.V. Zhukov

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

The article describes a clinical case of a patient aged 15 years with a sequential transformation of the ameloblastoma of the upper jaw into ameloblastic fibrosarcoma and undifferentiated round-cell sarcoma as a result of frequent relapses against the background of standard anticancer treatment. This clinical example is of interest not only because of the preservation of the mutation in the *BRAF* gene at all stages of transformation, which made it possible to conduct successful therapy with *BRAF* and *MEK* inhibitors after the exhaustion of all standard therapeutic possibilities.

Key words: ameloblastoma, ameloblastic fibrosarcoma, undifferentiated round cell sarcoma, transformation, *BRAF V600E* mutation, vemurafenib, cobimetinib

For citation: Sagoyan G.B., Mareeva Yu.M., Roshchin V.Yu., Grachev N.S., Konovalov D.M., Druy A.E., Bondarenko V.P., Alekseev M.A., Ovsyannikova G.S., Litvinov D.V., Zhukov N.V. Successful targeted therapy in a patient with transformation of a *BRAF*-mutated ameloblastoma into an undifferentiated round-cell sarcoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):86–93.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

В.Ю. Рошин: врач патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Н.С. Грачёв: к.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

А.Е. Друй: к.м.н., врач лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-druy@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

В.П. Бондаренко: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vladislav.bondarenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>

М.А. Алексеев: врач отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teskino85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5298-1267>

Г.С. Овсянникова: врач стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: g.s.ovsyannikova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
 Д.В. Литвинов: к.м.н., заведующий отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, главный врач НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
 Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Information about the authors

G.B. Sagoyan: 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: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist of Advisory Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>
 V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 N.S. Grachev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Deputy Director 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: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
 D.M. Kononov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the 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; <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 V.P. Bondarenko: Doctor of the Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladislav.bondarenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>
 M.A. Alekseev: Doctor of Hematology/Oncology and Neuro-Oncology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: teskino85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5298-1267>
 G.S. Ovsyannikova: Short Term Hospital Doctor Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.s.ovsyannikova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
 D.V. Litvinov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematology/Oncology and Neuro-Oncology Department, Head Doctor of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
 N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 Ю.М. Мареева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, описание клинического случая
 В.Ю. Рошин: предоставление гистологических рисунков и их описание
 Н.С. Грачев: хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая
 Д.М. Коновалов: предоставление гистологических рисунков и их описание
 А.Е. Друй: разработка дизайна статьи, литературное редактирование
 В.П. Бондаренко: предоставление данных визуализации и их описание
 М.А. Алексеев: описание клинического случая
 Г.С. Овсянникова: описание клинического случая
 Д.В. Литвинов: разработка дизайна статьи, литературное редактирование
 Н.В. Жуков: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume
 Yu.M. Mareeva: design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case
 V.Yu. Roshchin: providing histological drawings and their description
 N.S. Grachev: surgical support of patient, description of the clinical case
 D.M. Kononov: providing histological drawings and their description
 A.E. Druy: design development of the article, literary editing
 V.P. Bondarenko: providing visualization data and their description
 M.A. Alekseev: description of the clinical case
 G.S. Ovsyannikova: description of the clinical case
 D.V. Litvinov: design development of the article, literary editing
 N.V. Zhukov: scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

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

Группа новообразований челюстно-лицевой области весьма многообразна, что связано с ее формированием из множества различных тканевых структур. Среди новообразований челюсти особое место занимают одонтогенные опухоли, возникновение которых связано с пороком развития зубоформирующего эпителия. К таким образованиям относятся амелобласто-

мы (АБ). По данным литературы, 6–7 % доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний челюстей представлены этим типом новообразований.

АБ — исходно доброкачественная одонтогенная опухоль эпителиального происхождения [1], однако до настоящего времени нет единого мнения в отношении ее точного гистогенеза. Клинические проявления заболевания также разнообразны: в некоторых

случаях даже без лечения или после нерадикальных хирургических вмешательств опухоль может самостоятельно приостанавливать прогрессию (обычно после прохождения пубертатного возраста) или очень медленно расти на протяжении десятков лет, в других отмечается непрерывно рецидивирующее течение с вовлечением окружающих структур, иногда с озлокачиванием (в том числе и с приобретением способности к отдаленному метастазированию) после нескольких последовательных рецидивов [2]. В последние годы было выяснено, что молекулярно-генетической особенностью АБ является наличие мутации в гене *BRAF*, встречающейся более чем в 60 % случаев [3, 4], однако клиническая значимость наличия этой мутации и возможность использования анти-*BRAF*-терапии для лечения пациентов с АБ до настоящего времени оставалась практически неизученной в связи с редкостью заболевания и ситуаций, требующих обязательного проведения лекарственной терапии.

В статье приведен клинический случай, одновременно демонстрирующий 2 крайне редкие ситуации практически не описанные в доступной нам литературе: последовательная трансформация АБ верхней челюсти в амелобластическую фибросаркому (АФС) и недифференцированную круглоклеточную саркому (НКС) с сохранением «корневой мутации» *BRAF* на протяжении всего курса заболевания, а также успешное использование ингибиторов *BRAF*/*MEK* (вемурафениб, кобиметиниб) при НКС, как исходе злокачественной трансформации *BRAF*-мутированной АФС.

Клинический случай

Впервые проявления заболевания у пациента отмечены в возрасте 10 лет (2013 г.), когда он поступил в стационар по месту жительства в связи с выбуханием мягкого неба и отеком десен верхних зубов справа. При компьютерной томографии (КТ) лицевого скелета выявлено объемное образование верхней челюсти справа, которое удалено хирургически. При гистологическом исследовании выявлена АБ. К сожалению, оценить объем первичной операции по документам, имеющимся у пациента, не представляется возможным, вероятнее всего, проведено нерадикальное удаление опухоли (R1). Больной был оставлен под динамическим наблюдением. Однако по данным КТ лицевого скелета уже через 3 мес (2014 г.) отмечен первый рецидив заболевания.

Для дальнейшего лечения мальчик направлен в специализированное онкологическое учреждение по месту жительства, где проведена повторная попытка удаления опухоли. К сожалению, операция вновь проведена не радикально (резекция R1): на послеоперационной КТ лицевого черепа обнаружена деструкция прилежащих костей, что потребовало повторного вмешательства с удалением остаточного компонента опухоли. На тот момент гистологическая картина опухоли по-прежнему соответствовала АБ.

После 2-й операции мальчик вновь оставлен под динамическим наблюдением, однако через год (2015 г.) при контрольном обследовании выявлен 2-й локальный рецидив опухоли, который вновь подвергнут хирургическому удалению. Однако в этот раз гистологическое исследование опухолевого материала выявило злокачественную трансформацию опухоли в АФС, и уже через 2 нед после операции при проведении контрольного обследования выявлено местное прогрессирование (3-й рецидив?) процесса, а также появление опухолевых узлов в подвисочной и крылонебной ямках.

Пациент направлен в один из федеральных центров г. Москвы, где с учетом непрерывно-рецидивирующего течения заболевания на фоне только локального лечения, сложной для радикальной резекции локализации опухоли, а также принимая во внимание данные о ее злокачественной трансформации, было принято решение о проведении 4 блоков химиотерапии (ХТ) с включением препаратов, активных при мягкотканых саркомах (ифосфамид, доксорубин). Результатом лечения стало уменьшение размеров опухоли на 40 % (стабилизация по критериям RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). С целью добиться дальнейшего сокращения размеров опухоли предпринята попытка проведения ХТ с использованием альтернативных препаратов, активных в отношении мягкотканых сарком (дактиномицин, этопозид, карбоплатин), однако после 2 циклов лечения размеры опухоли не изменились. Два дополнительных цикла ХТ иринотеканом и цисплатином (3-я линия лечения) также не привели к сокращению размеров опухоли, что подтвердило ее малую чувствительность к классической цитостатической терапии.

Учитывая формально локальный характер процесса, а также отсутствие более эффективных вариантов консервативного лечения, способных привести к сокращению размеров опухоли, несмотря на высокий риск нерадикальности вмешательства и потенциально калечащий характер операции, предпринята попытка удаления опухоли с резекцией правой верхней челюсти, а также удаление опухолевых узлов правой подвисочной и крылонебной ямки. Гистологическое заключение: АФС с признаками лечебного патоморфоза I степени.

В связи с потенциально радикальным характером операции (резекция R0) и исчерпанием методов консервативного лечения больной оставлен под динамическим наблюдением. Однако через 9 мес (2016 г.) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) вновь выявлены признаки наличия опухолевого процесса в височно-крыловидном пространстве справа.

В связи с 4-м рецидивом заболевания мальчик госпитализирован в отделение хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациенту выполнено удаление опухоли подвисочной ямки справа доступом по Муру. При исследовании удаленного препарата: АФС без признаков терапевтического патоморфоза, резекция R1. Учитывая невозможность радикального удаления опухоли на данном этапе, больному проведена послеоперационная лучевая терапия (ЛТ)

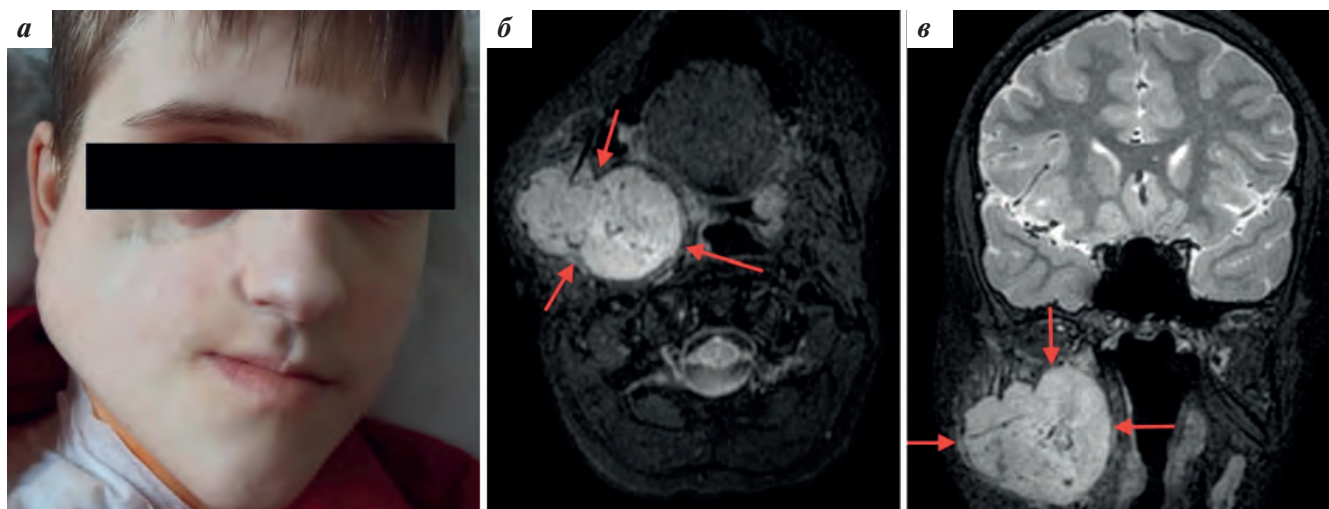


Рис. 1. а — фотография пациента на момент 5-го рецидива; б — МРТ головного мозга и мягких тканей головы, аксиальный срез; в — сагиттальный срез. На МР-изображении определяется объемное образование в проекции правого суставного отростка нижней челюсти, увеличение размеров в динамике (на 84,5 % в сравнении с предыдущим исследованием)

Fig. 1. а — photo of the patient at the time of the 5th recurrence; б — MRI of the brain and soft tissues of the head, axial section; в — sagittal section. On the MR image is determined by the volume of education in the projection of the right articular process of the lower jaw, an increase in size over time (by 84.5 % compared with the previous study)

на ложе удаленной опухоли в суммарной очаговой дозе 59,4 Гр, а принимая во внимание подтвержденную ранее резистентность опухоли к ХТ, от попыток использования послеоперационной ХТ решено отказаться. В стабильном соматическом статусе ребенок выписан домой под динамическое наблюдение без признаков рецидива.

Однако в связи с крайне высоким риском возврата заболевания, сохранным состоянием пациента, высокой мотивировкой больного и родственников на продолжение лечения предпринята попытка поиска альтернативных видов возможной дальнейшей терапии — определение молекулярно-генетических маркеров чувствительности к таргетным препаратам, доступным на рынке, но зарегистрированным по другим показаниям (Druggable Mutations).

Было проведено молекулярно-генетическое исследование опухоли (взят материал последней операции): методом секвенирования по Сэнгеру на предмет наличия мутаций в генах BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, FGFR2; определение HER2, перестройки гена ALK методом флуоресцентной гибридизации *in situ*; EGFR (HER1), c-Kit методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Проведенный анализ выявил наличие активирующей мутации в гене BRAF (V600E), предсказывающей чувствительность к анти-BRAF-препаратам при опухолях других локализаций (меланома, рак легкого, рак толстой кишки).

Таким образом, в качестве возможного варианта лечения на случай очередного рецидива заболевания было запланировано проведение таргетной терапии с использованием анти-BRAF-терапии (возможно, в комбинации с анти-МЕК).

Однако в связи с явно экспериментальным характером лечения, отсутствием на тот момент в доступной литературе данных о его применении при АБ (тем более

при ее злокачественной трансформации) было принято решение воздержаться до явного и однозначного подтверждения рецидива заболевания. Несмотря на то, что уже спустя 3 мес (2017 г.) после проведенной ЛТ на фоне обширных послеоперационных изменений стали определяться очаги размером до 2,5 см в диаметре (объем — 5,4 см³), в связи с неоднозначной их трактовкой (рецидив? или послеоперационные изменения?) и отсутствием явных признаков увеличения их размеров, пациент оставался под динамическим наблюдением на протяжении еще 7 мес. К сожалению, спустя 10 мес после окончания ЛТ у пациента появились жалобы на боль и отечность правой половины лица и при проведении МРТ выявлены отчетливые признаки очередного (5-го рецидива) в виде появления экстраоссального компонента и увеличения общих размеров накопления контраста до 29,5 см³, что в сравнении с предыдущим объемом составило увеличение на 84,5 % (рис. 1).

Кроме того, по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлены очаги по междолевой щели между S5 и S8 левого легкого с четкими ровными контурами, размерами 10 × 8 мм, субплевральные очаги в S4 и S8 справа и мелкий очаг в толще паренхимы S5 слева. При позитронно-эмиссионной томографии/КТ всего тела определялся гиперметаболический очаг в образовании нижней челюсти справа с распространением в крыло-небную ямку, парафарингеальное пространство справа, мягкие ткани щечной области и мягкие ткани шеи справа до уровня подъязычной кости, а также очаговое образование S8 левого легкого с повышенным накоплением ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы.

Для подтверждения рецидива пациенту выполнена эндоскопическая биопсия образования нижней челюсти, подтвердившая наличие злокачественного роста. Однако гистологическое строение опухоли значимо отличалось от такового в образцах, полученных ранее

(АБ, АФС) (рис. 2). Она состояла из относительно моно-морфных полей, плотно лежащих друг к другу округлых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлой, овоидной или полигональной формы, содержат крупноглыбчатый или гиперхромный хроматин. Цитоплазма без четких контуров, амфи-фильная. Клетки лежат полями, местами формируя корды. Отмечается крайне высокая митотическая и апоптотическая активность.

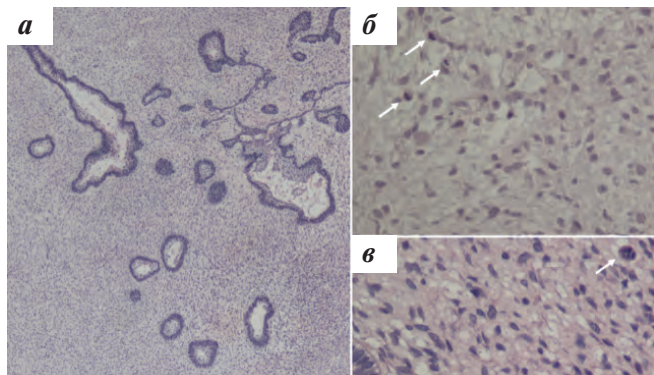


Рис. 2. Гистологическая картина АФС: а — общий вид, опухоль бифазного железисто-веретенноклеточного строения; б — веретенноклеточный компонент опухоли, множественные митозы (указаны стрелками); в — фигура типичного митоза (указана стрелкой)

Fig. 2. Histological picture of ameloblastic fibrosarcoma: a — general view, a tumor of a bi-phase glandular-spindle cell structure; б — spindle cell tumor component, multiple mitoses (indicated by arrows); в — typical mitosis figure (indicated by an arrow)

При этом при иммуногистохимическом исследовании опухоль была позитивна к антителам Vimentin, INI-1, p16, Fli-1 (фокально), отрицательные реакции с антителами PCKAE1/AE3, p63, GFAP, Calponin, CD99, CD45, Desmin, S100, CK19, CK18, EMA, CD34, TFE1. Таким образом, в данном рецидиве заболевания морфологическая и иммуногистохимическая картины соответствовали НКС (рис. 3).

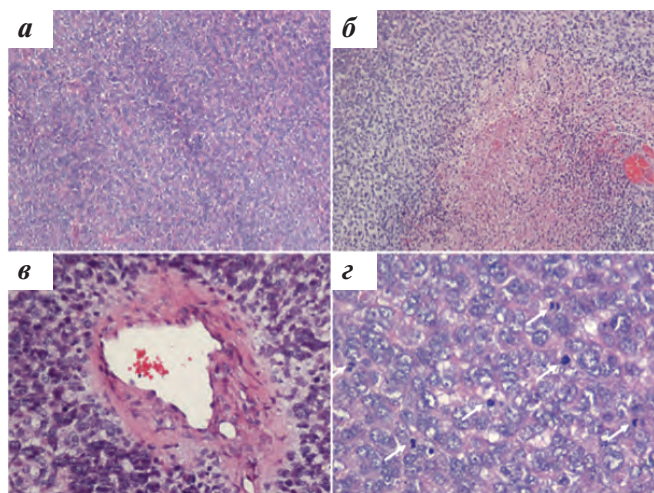


Рис. 3. Гистологическая картина НКС: а — общий вид, монофазная гиперклеточная круглоклеточная опухоль; б — очаг некроза; в — инвазия сосудистой стенки; г — множественные митозы (указаны стрелками)

Fig. 3. Histological picture of undifferentiated round-cell sarcoma: a — general view, monophasic hypercellular round-cell tumor; б — the center of necrosis; в — invasion of the vascular wall; г — multiple mitoses (indicated by arrows)

Учитывая значимое изменение морфологической картины, принято решение подтвердить сохранение активирующей BRAF-мутации в процессе трансформации опухоли для возможности проведения запланированного ранее лечения с использованием анти-BRAF-препаратов. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру подтвердило сохранение мутации в гене BRAF. Методом ПЦР в режиме реального времени была подтверждена мутация V600E в гене BRAF.

К сожалению, препараты из группы BRAF-ингибиторов не были немедленно доступны в клинике на тот момент и до их появления с учетом гистологического строения и высокой агрессивности рецидивной опухоли предпринята попытка проведения ХТ по протоколу CWS-2009. Выполнен курс А (карбоплатин 150 мг/м², этопозид 150 мг/м²). С учетом высокой предлеченности терапия сопровождалась значимой токсичностью: после блока развилась фебрильная нейтропения, проводилась противомикробная терапия, стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, но противоопухолевого эффекта не отмечено. Уже на 11-е сутки после окончания курса полихимиотерапии отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде значимого увеличения опухолевого образования правой половины лица (рис. 4), подтвержденная контрольной МРТ перед началом таргетной терапии. По данным МРТ в проекции правого суставного отростка нижней челюсти визуализировалось объемное образование, которое увеличилось в размерах на 75 % в сравнении с предыдущим исследованием (рис. 5).

Таким образом, сохранное состояние пациента, невозможность радикального удаления опухоли и отсутствие других разумных терапевтических опций, способных добиться противоопухолевого эффекта, и доказанное сохранение мутации в гене BRAF дало нам возможность предпринять попытку таргетной анти-BRAF-терапии в целях сдерживания опухолевого процесса.

На 22-е сутки от блока А на фоне однозначного прогрессирования процесса мальчику была инициирована таргетная терапия комбинацией BRAF (Зельбораф (вемурафениб) 960 мг × 2 раза в сутки per os, 1 цикл в течение 4 недель) и MEK-ингибиторов (Котеллик (кобиметиниб) 60 мг × 1 раз в сутки per os, 1 цикл с 1-го по 21-й дни), которую планировалось проводить до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Выраженный эффект был отмечен уже на 2-е сутки: визуально и пальпаторно опухоль стала уменьшаться, в настоящее время визуально образование практически не определяется. Отмечены нормализация состояния пациента и нивелирование жалоб на боли, нарушение глотания, отмечавшихся на высоте прогрессирования перед началом таргетной терапии. При этом переносимость таргетных препаратов была и остается удовлетворительной.

На 25-е сутки от начала терапии ингибиторами BRAF и MEK достигнутый эффект подтвержден инструментально: МРТ мягких тканей головы и шеи и КТ ОГК. По результатам МРТ отмечено уменьшение размеров опухолевого очага до 34 × 27 × 50 мм, объем —



Рис. 4. Фотография пациента на 11-е сутки от курса полихимиотерапии
Fig. 4. Photo of the patient on the 11th day from the course of polychemotherapy

23,9 см³ (на 79 %). Деформация и сужение ротоглотки также значительно уменьшились (рис. 6). По данным КТ ОГК отмечается положительная динамика, очаг по междолевой плевре между S5 и S8 уменьшился до 8 × 7 мм. Выявленные ранее субплевральные очаги в S4 и S8 справа, а также мелкий очаг в толще паренхимы S5 слева сохраняются в прежних размерах.

Учитывая выраженную положительную динамику в виде значимого сокращения размеров опухоли, отсутствие проявлений токсичности, принято решение продолжить таргетную терапию.

Через 3 мес в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для оценки ответа на проводимую терапию выполнено контрольное обследование: по результатам МРТ сохраняется положительный эффект. Мальчик в стабильном соматическом статусе выписан по месту жительства для продолжения таргетной терапии под динамическим наблюдением педиатра, детского онколога и хирурга. Рекомендовано КТ ОГК и МРТ мягких тканей головы и шеи через 3 мес. На момент написания статьи длительность наблюдения на фоне приема ингибиторов BRAF/MEK составляет 6 мес.

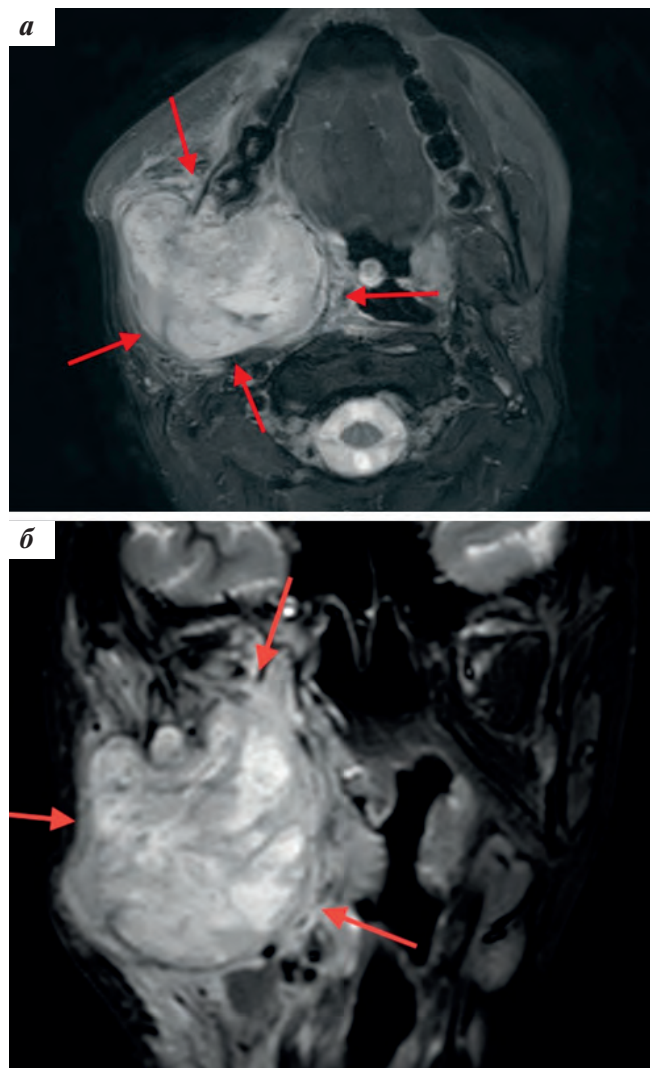


Рис. 5. МРТ головного мозга и мягких тканей головы перед началом анти-BRAF/MEK-терапии: а — аксиальный срез; б — сагиттальный срез. На МР-изображении определяется объемное образование в проекции правого суставного отростка нижней челюсти, увеличение размеров в динамике (на 75 % в сравнении с предыдущим исследованием)

Fig. 5. MRI of the brain and soft tissues of the head before starting anti-BRAF/MEK therapy: а — axial section; б — sagittal section. On the MR image is determined the volume of education in the projection of the right articular process of the lower jaw, the increase in size in the dynamics (75 % compared with the previous study)

Обсуждение

АБ — одонтогенная опухоль эпителиального происхождения, характеризующаяся способностью к инвазивному (деструктивному, инфильтративному) росту [1].

АБ в 80 % случаев локализуется преимущественно в теле нижней челюсти в области моляров и премоляров, представляя собой медленно растущее, безболезненное, объемное образование, имеющее высокую частоту рецидивов, особенно если инициальное хирургическое лечение выполнено не радикально [1, 5].

Одна из особенностей АБ — возможность трансформации на фоне частых рецидивов в злокачественную опухоль, например в амелобластическую, плоскоклеточную или недифференцированную карциному, АФС [6, 7].

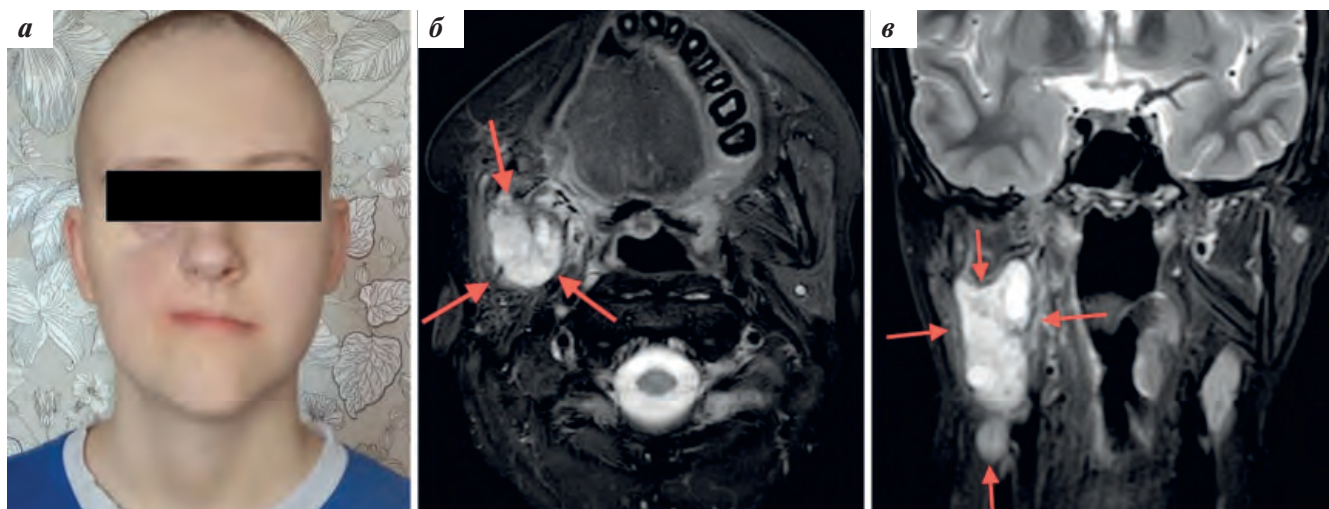


Рис. 6. а — фотография пациента на 25-е сутки от начала терапии ингибиторами BRAF и MEK; б — МРТ головного мозга и мягких тканей головы на момент первой оценки эффекта через 25 дней от начала анти-BRAF/MEK-терапии, аксиальный срез; в — сагиттальный срез. На МР-изображении определяется объемное образование в проекции правого суставного отростка нижней челюсти, уменьшение размеров в динамике (на 79 % в сравнении с предыдущим исследованием)

Fig. 6. а — photo of the patient on the 25th day from the start of therapy with BRAF and MEK inhibitors; б — MRI of the brain and soft tissues of the head at the time of the first evaluation of the effect 25 days after the start of anti-BRAF/MEK therapy, axial section; в — sagittal section. On the MR image is determined by the volume of education in the projection of the right articular process of the lower jaw, reducing the size in dynamics (79 % compared with the previous study)

В нашем клиническом наблюдении АБ после частых рецидивов трансформировалась в инициальной локализации в АФС с последующим развитием НКС нижней челюсти с сохранением мутации в гене *BRAF*.

Молекулярные механизмы роста опухоли полностью не изучены, однако известно, что более чем в 60 % случаев для АБ характерна мутация в гене *BRAF*, активирующая сигнальный путь MAP-киназы [3, 4, 8].

В исследовании R. Sweeney et al. продемонстрировано, что среди 29 АБ выявлены мутации в генах *BRAF* (*V600E*, 46 %), *KRAS* (14 %) и *FGFR2* (18 %) [4]. В исследовании N. Brown et al. выявлено, что мутация *BRAF V600E* обнаружена в 62 % (31/50) случаев АБ [8].

BRAF — онкоген, отвечающий за кодировку белка, располагающегося в сигнальном пути Ras—Raf—MEK—MAPK. В норме данный путь регулирует пролиферацию клеток под контролем фактора роста и различных гормонов.

Следует отметить, что мутация в гене *BRAF* выявляется при целом ряде опухолей, так, в 50 % случаев она определяется при меланоме, в 40 % опухолей щитовидной железы, в 30 % случаев опухолей яичников, в 10 % опухолей кишечника и 5 % опухолей предстательной железы [9]. В детской онкологии мутация в гене *BRAF* выявляется при гистиоцитозе из клеток Лангерганса [10], меланоме [11], редко при врожденной мезобластической нефроме, инфантильной фибросаркоме, глиобластоме [12, 13].

Самым частым изменением в онкогене *BRAF* при вышеперечисленных опухолях и АБ является мутация *V600E*, вызывающая активацию белка BRAF, что приводит к постоянному стимулированию, несмотря на отсутствие сигналов и деления [8, 9, 14].

Важно отметить, что АБ, содержащая активирующую мутацию в гене *BRAF*, коррелирует с более агрес-

сивным клиническим течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [15, 16].

Сегодня ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и MEK (траметиниб) активно используются при лечении меланомы, а их комбинации одобрены для лечения *BRAF*-позитивной метастатической меланомы [17, 18]. Ингибиторы MEK обладают высокой эффективностью против мутантных *NRAS*-опухолей [19]. Следует отметить, что совместное применение ингибиторов BRAF/MEK замедляет развитие резистентности, снижает частоту кожной токсичности и вероятность развития плоскоклеточного рака на фоне лечения.

Было показано, что клетки АБ с мутацией *BRAF V600E* чувствительны к вемурафенибу *in vitro* [4, 8]. К настоящему времени (но не на момент принятия решения) в литературе появились единичные описания использования ингибитора BRAF в лечении АБ, продемонстрировавшего хорошую эффективность [20–22]. Однако в доступной нам литературе использование комбинации BRAF/MEK-ингибиторов при АБ, а тем более при ее трансформации, встречается впервые.

Выводы

В настоящей статье представлен клинический случай возникновения АБ с трансформацией в АФС и развитием НКС с сохранением мутации в гене *BRAF*, позволивший инициировать терапию ингибиторами BRAF и MEK. Достигнутый клинический результат в виде выраженной регрессии опухоли при крайне незначительной токсичности является крайне обнадеживающим. Несмотря на то, что период наблюдения за пациентом еще не велик, подобный подход однозначно заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adekeye E.O., Lavery K.M. Recurrent ameloblastoma of the maxillo-facial region. Clinical features and treatment. *J Maxillofac Surg* 1986;14:153–7. PMID: 3459793.
2. Hayashi N., Iwata J., Masaoka N., Ueno H., Ohtsuki Y., Moriki T. Ameloblastoma of the mandible metastasizing to the orbit with malignant transformation. A histopathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 1997;430(6):501–7. PMID: 9230916.
3. Kessler H.P. Intraosseous ameloblastoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2004;16(3):309–22. doi: 10.1016/j.coms.2004.03.001.
4. Sweeney R.T., Clary A.C., Myers B.R., Biscocho J., Neahring L., Kwei K.A., Qu K., Gong X., Ng T., Jones C.D., Varma S., Odegaard J.I., Sugiyama T., Koyota S., Rubin B.P., Troxell M.L., Pelham R.J., Zehnder J.L., Beachy P.A., Pollack J.R., West R.B. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet* 2014;46:722–5. doi: 10.1038/ng.2986.
5. Shaikhi K., Neiders M., Chen F., Aguirre A. Morphological variants of ameloblastoma and their mimickers. *NAJ Med Sci* 2012;5(1):20–8. doi: 10.7156/v5i1p020.
6. Rais R., El-Mofty S.K. Malignant Transformation of a Desmoplastic Ameloblastoma to Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Head and Neck Pathol* 2018. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s12105-018-0946-y.
7. Nobusawa A., Sano T., Yokoo S., Oyama T. Ameloblastic carcinoma developing in preexisting ameloblastoma with a mutation of the p53 gene: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118(5):e146–50. doi: 10.1016/j.oooo.2014.03.02112.
8. Brown N.A., Rolland D.C., McHugh J.B., Weigelin H.C., Zhao L., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S., Betz B.L. Activating FGFR2- RAS- BRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:5517–26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1069.
9. Roskoski R. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399(3):313–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.092.
10. Tang X., Guo X., Sun L.Y., Ai Y., Yang X., Sun J.J., Wu J.R., Gao J. BRAF-V600E mutation and its clinical significance in children with Langerhans cell histiocytosis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018;20(4):290–4. PMID: 29658453.
11. Pappo A.S. Pediatric melanoma: the whole (genome) story. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e432–5. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e432.
12. Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farndon S. J., Guzzo C., Jorgensen M., Anderson J., Slater O., Duncan C., Bausenwein S., Streitenberger H., Ziegler B., Furtwängler R., Graf N., Stratton M.R., Campbell P.J., Jones D.T., Koelsche C., Pfister S.M., Mifsud W., Sebire N., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Rosenwald A., Gessler M., Behjati S. Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018;9(1):2378. doi: 10.1038/s41467-018-04650-6.
13. Dahiya S., Emmett R.J., Haydon D.H., Leonard J.R., Phillips J.J., Perry A., Gutmann D.H. BRAF-V600E mutation in pediatric and adult glioblastoma. *Neuro Oncol* 2014;16(2):318–9. doi: 10.1093/neuonc/not146.
14. Pakneshan S., Salajegheh A., Smith R.A., Lam A.K. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology* 2013;45:346–56. doi: 10.1097/PAT.0b013e328360b61d.
15. Kurppa K.J., Caton J., Morgan P.R., Ristimäki A., Ruhin B., Kellokoski J., Elenius K., Heikinheimo K. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol* 2014;232:492–8. doi: 10.1002/path.4317.
16. Fregnani E.R., Perez D.E., Paes de Almeida O., Fonseca F.P., Soares F.A., Castro-Junior G., Alves F. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness. *Histopathology* 2017;70(3):473–84. doi: 10.1111/his.13095.
17. Menzies A.M., Long G.V. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol* 2014;15(9):e371–e381. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70072-5.
18. Holderfield M., Deuker M.M., McCormick F., McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer* 2014;7:455–67. doi: 10.1038/nrc3760.
19. Ascierto P.A., Schadendorf D., Berking C., Agarwala S.S., van Herpen C.M., Queirolo P., Blank C.U., Hauschild A., Beck J.T., St-Pierre A., Niazi F., Wandel S., Peters M., Zuber A., Dummer R. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(3):249–56. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70024-X.
20. Tan S., Pollack J.R., Kaplan M.J., Colevas A.D., West R.B. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(1):e5–7. doi: 10.1016/j.oooo.2015.12.016.
21. Faden D.L., Algazi A. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi Re: Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2016;109(1). pii: djw190. doi: 10.1093/jnci/djw190.
22. Heikinheimo K., Kurppa K.J., Elenius K. Novel Targets for the Treatment of Ameloblastoma. *J Dent Res* 2015;94(2):237–40. doi: 10.1177/0022034514560373.

Статья поступила в редакцию: 14.09.2018. Принята в печать: 25.10.2018.
Article was received by the editorial staff: 14.09.2018. Accepted for publication: 25.10.2018.

Первый опыт использования иммунотерапии у пациента с рецидивом нейробластомы

Д.А. Звягинцева, С.А. Кулева, С.В. Иванова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Дарья Андреевна Звягинцева 7615773@gmail.com

Нейробластома (НБ) — одна из наиболее распространенных солидных опухолей детского возраста. Актуальной проблемой детской онкологии является ведение пациентов с этой опухолью из группы высокого риска. В настоящее время стандартом лечения данной когорты больных является применение поэтапного лечения, включающего индукцию, консолидацию и поддерживающую терапию. В период индукции достигается максимальное уменьшение размеров первичной опухоли и метастатических очагов для обеспечения возможности оптимального локального контроля. Этап консолидирующей терапии заключается в проведении высокодозной полихимиотерапии, целью которой является закрепление достигнутой ремиссии. Далее пациенты получают поддерживающую терапию, стандартом является использование дифференцирующей терапии в сочетании с моноклональным анти-GD2-антителом (динутуксимаб). Безусловно, данная тактика позволила добиться значительных успехов в лечении первичных больных группы неблагоприятного прогноза. Варианты лечения рецидива НБ зависят от множества факторов. Диссеминация опухолевого процесса характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом для жизни и выздоровления пациента. Однако локальные рецидивы могут быть успешно излечены. Целью данной работы является демонстрация редкого клинического случая пациента с изолированным рецидивом НБ в центральной нервной системе.

Ключевые слова: дети, нейробластома, рецидив, терапия

Для цитирования: Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Иванова С.В. Первый опыт использования иммунотерапии у пациента с рецидивом нейробластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):94–7.

The first experience of using immunotherapy in a patient with a recurrence of neuroblastoma

D.A. Zvyagintseva, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Neuroblastoma (NB) is one of the most common childhood solid tumors. Current problem of children's oncology is treatment of patients from high-risk NB. Now the standard of treatment of these patients is application of the stage-by-stage therapy including induction, consolidation, and post-consolidation. During induction the maximum reduction of the primary tumor and the metastasis for a possibility of optimum local control is reached. Consolidation consists in high-dose chemotherapy which purpose is to consolidate the reached remission. After the completions of treatment patients receive the maintenance therapy, the standard is use of the differentiating therapy in combination with monoclonal anti-GD2-antibody (dinutuximab). Certainly, this tactics allowed achieving considerable progress in treatment of primary patients with unfavorable prognosis. Options of treatment for high-risk NB depend on some factors. Certainly, the tumor dissemination is characterized by extremely adverse forecast for life and recovery of the patient. However a local recurrence can be successfully cured. The purpose of this study is to demonstrate a rare clinical case of therapy from isolated central nervous system NB recurrence.

Key words: children, neuroblastoma, relapse, therapy

For citation: Zvyagintseva D.A., Kuleva S.A., Ivanova S.V. The first experience of using immunotherapy in a patient with a recurrence of neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):94–7.

Информация об авторах

Д.А. Звягинцева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-код: 7834-0152

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

Information about the authors

D.A. Zvyagintseva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-код: 7834-0152

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-код: 7834-0152

Вклад авторов

Д.А. Звягинцева: разработка дизайна исследования, анализ научного материала, анализ полученных данных, рецензирование публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

С.А. Кулева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научная редакция статьи

С.В. Иванова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

D.A. Zvyagintseva: research design development, the analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, composing a resume

S.A. Kuleva: research design development, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article

S.V. Ivanova: research design development, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 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) — одна из самых распространенных опухолей детского возраста. Частота рецидивирования зависит от группы риска и достигает почти 80 % у пациентов, стратифицированных в группу неблагоприятного прогноза. Чаше рецидив возникает в первичном очаге. Вторичное поражение в центральной нервной системе развивается, как правило, при диссеминации опухоли, причем солитарный метастаз в головном мозге встречается реже, примерно в 20 % наблюдений, и в большинстве случаев характеризуется неблагоприятным прогнозом для жизни пациента.

Клинический случай

Пациент Н. поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в возрасте 1 года 8 месяцев с жалобами на общую слабость, двусторонний экзофтальм, множественные образования черепа, увеличение живота в объеме.

Из анамнеза: мальчик от второй нормально протекающей беременности, вторых физиологических

родов, рос и развивался в соответствии с возрастом. В августе 2016 г. родители обратили внимание на образование костной плотности в правой височной области. С этими жалобами 12.08.2016 ребенок госпитализирован в Детскую городскую больницу № 19 им. К.А. Раухфуса (г. Санкт-Петербург). В течение первых 2 суток состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, появился двусторонний экзофтальм, косоглазие справа. По данным проведенной компьютерной томографии (КТ) черепа, органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением диагностировано новообразование правого надпочечника с вторичным поражением костей черепа, орбит, ребер, печени, левой почки, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (рис. 1). С подозрением на образование нейрогенной природы ребенок переведен в отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При поступлении в специализированный стационар состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное распространенностью опухолевого про-

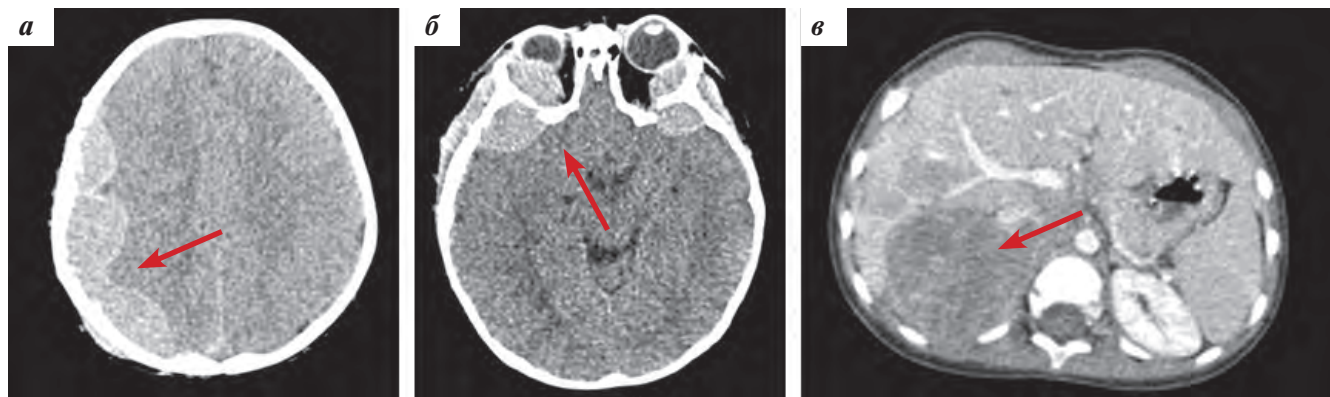


Рис. 1. Пациент Н., КТ черепа и органов брюшной полости при дебюте заболевания, стрелками указаны внутримозговое (а), ретробульбарное (б) распространение опухоли, а также поражение правого надпочечника (в)

Fig. 1. Patient N., CT scan of the skull and abdominal organs at the onset of the disease, arrows indicate intracranial (a), retrobulbar (б) tumor spread, and damage to the right adrenal gland (в)

цесса. Согласно данным КТ и клинической картины заболевания в объем комплексного обследования были включены диагностические опции для подтверждения диагноза нейрогенной природы: было выявлено повышение уровней нейронспецифической енолазы и лактатдегидрогеназы. В целях верификации опухолевого процесса, а также оценки степени его распространенности выполнены трепанобиопсия образования правого надпочечника, трепано- и аспирационная биопсия костного мозга (КМ). Результаты гистологического исследования подтвердили нейрогенный характер образования: недифференцированная НБ, группа неблагоприятного прогноза по INPC. При цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена амплификация онкогена NMYC. Таким образом, была диагностирована НБ правого надпочечника с метастатическим поражением печени, левой почки, костей черепа, 3-го ребра справа, забрюшинных лимфатических узлов, КМ; IV стадия, амплификация онкогена NMYC, группа высокого риска. Согласно протоколу NB-2004 пациенту инициирована индукционная полихимиотерапия (ПХТ). В период с августа по октябрь 2016 г. проведено 3 курса ПХТ (N5/N6/N5). На фоне лечения отмечалось улучшение общего самочувствия, регресс всех первично выявленных сайтов опухоли (рис. 2), КМ санирован. 26.10.2016 произведен забор аутологических стволовых клеток периферической крови, количество полученного лейкоконцентрата 140 мл, жизнеспособных CD34⁺ стволовых гемопоэтических клеток в лейкоконцентрате на 1 кг массы тела: $11,1 \times 10^6$. Далее проведено еще 3 курса ПХТ и выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа. Морфологически выявлена резидуальная низкодифференцированная НБ с жизнеспособной опухолевой тканью до 30 % и участками созревания в виде появления нейропиля фибриального строения.

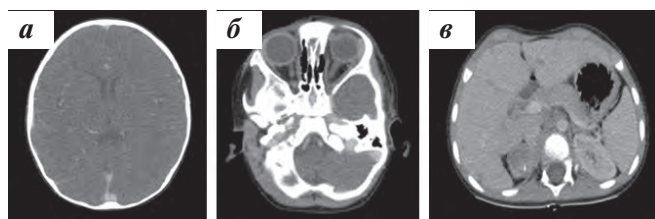


Рис. 2. Пациент Н., КТ черепа и органов брюшной полости после 4 курсов ПХТ, полный регресс внутримозгового (а) и ретробульбарного (б) распространения опухоли, а также частичный регресс опухоли правого надпочечника (в)

Fig. 2. Patient N., CT scan of the skull and abdominal organs after 4 courses of polychemotherapy, complete intracranial (a) and retrobulbar (b) tumor regression, as well as partial regression of the right adrenal tumor (c)

Дальнейшим этапом согласно выбранной программе ребенку было необходимо проведение консолидирующей высокодозной ПХТ (ВДПХТ) с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток. На консилиуме было принято решение о выполнении тандемной ВДПХТ. С марта по апрель 2017 г. проведено 2 курса ВДПХТ: 1-й курс препаратами тиотена и циклофосфан,

2-й курс препаратами карбоплатин и мелфалан. После восстановления кроветворения ребенок был выписан из стационара, с мая 2017 г. на амбулаторном этапе инициирована терапия изотретиноином. Суммарно проведено 6 курсов. Осложнений лечения выявлено не было. В октябре 2017 г. (через 8 мес после констатации полной ремиссии) при контрольном обследовании обнаружено метастатическое поражение правой лобной доли (рис. 3).

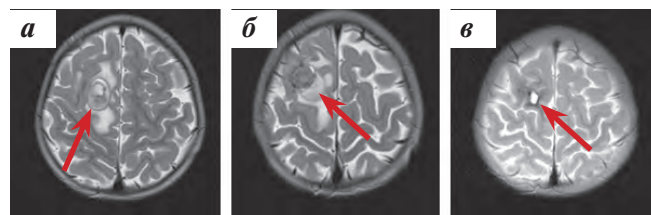


Рис. 3. Пациент Н., МРТ головного мозга: а, б — в конвексительных отделах правой лобной доли выявляется объемное, двухузловое образование общими размерами $2,9 \times 2,0 \times 2,6$ см (объем — 8 см^3); в — МРТ головного мозга после комплексного лечения

Fig. 3. Patient N., MRI of the brain: a, б — in the convexital parts of the right frontal lobe a volume, two-node formation is detected with a total size of $2.9 \times 2.0 \times 2.6 \text{ cm}$ (volume — 8 cm^3); в — MRI of the brain after complex treatment

Комплекс дополнительных диагностических мероприятий (диффузионная МРТ всего тела, МРТ головного мозга, аспирационная и трепанобиопсия КМ) подтвердил солитарный характер метастатического поражения. Таким образом, был диагностирован рецидив НБ с поражением правой лобной доли. Принято решение о попытке проведения системного лечения с последующим локальным контролем. 21 октября 2017 г. инициирована ПХТ 2-й линии по схеме RIST препаратами дазатиниб, сиролimus, иринотекан и темодал. Параллельно очаг в головном мозге был облучен стереотаксически в суммарной очаговой дозе 18 Гр. Всего проведено 2 курса ПХТ 2-й линии. Химиолучевая терапия оказалась tolerable и не несла каких-либо осложнений. Спустя 2 мес после сеанса радиотерапии по данным МРТ головного мозга подтвержден регресс метастатического очага головного мозга на 50 %. Далее *ex consilium* принято решение проводить консолидацию моноклональным антителом динутуксимаб. Лечение сопровождалось синдромами повышенной проницаемости капилляров и высвобождения цитокинов после первых 2 курсов иммунотерапии (ИТ). В настоящее время в течение года сохраняется полная ремиссия заболевания.

Обсуждение

НБ — одна из самых часто встречаемых солидных опухолей детского возраста. Известно, что биологическое поведение данной опухоли весьма полиморфно. Оно варьирует от спонтанной регрессии до прогрессирующего роста с быстрым органным и внеорганным метастазированием. Благодаря тщательному изучению ее молекулярно-биологического строения удалось выделить ряд неблагоприятных факторов, которые и определяют прогноз заболевания: среди них степень дифференцировки опухоли, наличие или отсутствие определенных хромосомных aberrаций

11q, ploidy and amplification of the *NMYC* oncogene. With these data, it is possible to stratify patients into risk groups even at the onset of the disease. Patients, assigned to the unfavorable prognosis group, require application of long-term and aggressive treatment programs, including in themselves 6 courses of induction chemotherapy, operative intervention, local radiation therapy, VDC and long-term supportive treatment with monoclonal antibodies and differentiation therapy with 13-*cis*-retinoic acid. Despite such intensive treatment, successes achieved in therapy of this population of patients are very modest: 5-year relapse-free survival does not exceed 30 % [1]. In the study by A.L. Yu et al., the results of application of chimeric monoclonal antibody to disialoganglioside in children, suffering

from NB of high risk [2]. Disialoganglioside (GD2) — this is a molecule-antigen, expressed by cells of NB, which makes it an ideal target for IT. With the application of dinutuximab, the best recognition of the tumor by the immune system of the host occurs, which launches a cell-mediated cytotoxicity. According to foreign studies, the application of IT allows to increase the event-free survival to 60 % [2–6].

Выводы

Treatment program of patients with unfavorable prognosis requires the use of new anti-tumor options. Dinutuximab — this is a new monoclonal antibody, which demonstrated high effectiveness in the framework of combined IT in patients with NB of high risk.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coughlan D., Gianferante M., Lynch C.F., Stevens J.L., Harlan L.C. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(5):320–30. PMID: 29039999, doi: 10.1080/08880018.2017.1373315.
2. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14):1324–34. PMID: 20879881.
3. Terzic T., Cordeau M., Herblot S., Teira P., Cournoyer S., Beaunoyer M., Peuchmaur M., Duval M., Sartelet H. Expression of Disialoganglioside (GD2) in Neuroblastic Tumors: A Prognostic Value for Patients Treated With Anti-GD2 Immunotherapy. *Pediatr Dev Pathol* 2018;21(4):355–62. PMID: 29067879, doi: 10.1177/1093526617723972.
4. McGinty L., Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(8):563–7. PMID: 28389455, doi: 10.2146/ajhp160228.
5. Zenarruzabeitia O., Vitallé J., Astigarraga I., Borrego F. Natural Killer Cells to the Attack: Combination Therapy against Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(3):615–7. PMID: 27872101, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2478.
6. Bartholomew J., Washington T., Bergeron S., Nielson D., Saggio J., Quirk L. Dinutuximab: A Novel Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(1):5–12. PMID: 27456981, doi: 10.1177/1043454216659448.

Статья поступила в редакцию: 26.09.2018. Принята в печать: 27.10.2018.

Article was received by the editorial staff: 26.09.2018. Accepted for publication: 27.10.2018.

Дифференциальная диагностика образования почки как модель взаимодействия региональных клиник с федеральным центром

А.М. Чилилова, И.М. Юнусова, Б.М. Махачев, А.Д. Магомедов, М.А. Атабиев, Р.М. Магомедова

ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева»;

Россия, 367027, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2а

Контактные данные: Асият Магомедовна Чилилова asiyat-1981@mail.ru

Злокачественные опухоли почек составляют 6 % всех опухолей детского возраста и требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. В данной статье обсуждается вопрос дифференциальной диагностики нефробластомы и туберкулеза почки.

Ключевые слова: почки, туберкулез, нефробластома, дети, телемедицина

Для цитирования: Чилилова А.М., Юнусова И.М., Махачев Б.М., Магомедов А.Д., Атабиев М.А., Магомедова Р.М. Дифференциальная диагностика образования почки как модель взаимодействия региональных клиник с федеральным центром. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):98–100.

Differential diagnosis of kidney formation as a model of the interaction of regional clinics with the federal center

A.M. Chililova, I.M. Yunusova, B.M. Makhachev, A.D. Magomedov, M.A. Atabiev, R.M. Magomedova

Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev;

2a Ahmed Magomedov St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367027, Russia

Malignant kidney tumors make up 6 % of all childhood tumors and require careful differential diagnosis with other diseases. This article discusses the differential diagnosis of nephroblastoma and kidney tuberculosis.

Key words: kidney, tuberculosis, nephroblastoma, children, telemedicine

For citation: Chililova A.M., Yunusova I.M., Makhachev B.M., Magomedov A.D., Atabiev M.A., Magomedova R.M. Differential diagnosis of kidney formation as a model of the interaction of regional clinics with the federal center. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):98–100.

Информация об авторах

А.М. Чилилова: врач отделения онкологии, гематологии и химиотерапии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: asiyat-1981@mail.ru

И.М. Юнусова: к.м.н., заведующая отделением онкологии, гематологии и химиотерапии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: indira-61@yandex.ru

Б.М. Махачев: д.м.н., главный врач ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: drkb@mail.ru

А.Д. Магомедов: к.м.н., врач отделения плановой хирургии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: drkb@mail.ru

М.А. Атабиев: врач отделения плановой хирургии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: atabiev05@gmail.com

Р.М. Магомедова: к.м.н., врач отделения мультиспиральной компьютерной томографии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: rayka-9999@mail.ru

Information about the authors

A.M. Chililova: Physician of the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: asiyat-1981@mail.ru

I.M. Yunusova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: indira-61@yandex.ru

B.M. Makhachev: Dr. of Sci. (Med.), Head Doctor of the Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: drkb@mail.ru

A.D. Magomedov: Cand. of Sci. (Med.), Physician of the Department of Planned Surgery Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: drkb@mail.ru

M.A. Atabiev: Physician of the Department of Planned Surgery Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: atabiev05@gmail.com

R.M. Magomedova: Cand. of Sci. (Med.), Physician of the Multispiral Computed Tomography Department Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: rayka-9999@mail.ru

Вклад авторов

А.М. Чилилова: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, составление резюме

И.М. Юнусова: анализ научного материала

Б.М. Махачев: научная редакция статьи

А.Д. Магомедов: анализ полученных данных

М.А. Атабиев: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Р.М. Магомедова: подготовка иллюстративного материала

Authors' contributions

A.M. Chililova: design of the article, writing the text of the manuscript, composing a resume

I.M. Yunusova: analysis of scientific material

B.M. Makhachev: scientific edition of the article

A.D. Magomedov: analysis of the data obtained

M.A. Atabiev: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

R.M. Magomedova: preparation of illustrative 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.

Введение

Нефробластома (НБ) — одна из наиболее часто встречающихся опухолей почек в детском возрасте [1]. НБ требует тщательной дифференциальной диагностики, в том числе с туберкулезом (ТВС) почек. Туберкулезное поражение мочеполовой системы, как правило, является вторичным [2]. ТВС почки составляет более трети всех внелегочных форм заболевания и часто маскируется под другие патологические состояния. Заболевание характеризуется скрытым клиническим течением. Симптомы часто не имеют специфичности и на первых этапах крайне скудны.

Как и при всех злокачественных опухолях, диагностика НБ основана на морфологическом заключении [3]. Но существуют ситуации, когда оперативное вмешательство, выполняемое для гистологической верификации, связано с определенными рисками.

В данной статье описан случай дифференциальной диагностики опухоли почки от ТВС почки и результат положительного взаимодействия профильного отделения региональной клиники с федеральным центром.

Описание клинического случая

Из анамнеза известно, что ребенок болен с 3-месячного возраста, когда мать заметила увеличение живота в объеме, в связи с чем было выполнено абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ). Выявлено образование правой почки, вследствие чего ребенок был госпитализирован в отделение хирургии. Состояние при поступлении тяжелое. Ребенок беспокойный, дыхание затрудненное. Обращало на себя внимание увеличение живота в объеме. При проведении УЗИ в нижней трети паренхимы правой почки визуализировалось округлое с четким контуром, однородной структуры образование размерами $56 \times 44 \times 50$ мм с хорошей васкуляризацией. Исследование онкомаркеров выявило повышение нейронспецифической енолазы до $66,5$ нг/мл (норма — до 17 нг/мл), лактатдегидрогеназа и щелочная фосфатаза в пределах нормы. Консультирован онкологом, предварительно выставлен диагноз: образование правой почки (НБ?). Рекомендовано выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и органов брюшной полости (ОБП) с последующей гистологической верификацией диагноза. Однако от дальнейшего дообследования родители ребенка отказались и самостоятельно обратились в клинику за пределами республики. Вновь было выполнено УЗИ ОБП, где подтверждено наличие образования в правой почке. КТ ОГК выявила признаки диссеминированной инфильтрации легочной ткани вирусной эти-

ологии. Установлен диагноз: двусторонняя пневмония, объемное образование правой почки. Был консультирован фтизиатром, получен отрицательный результат диаскинтеста. ТВС исключен. По настоянию матери ребенок был выписан для продолжения лечения по месту жительства.

В возрасте 4 месяцев повторно госпитализирован в отделение хирургии ДРКБ им. Н.М. Кураева. Состояние ребенка с отрицательной динамикой, отмечалась лихорадка до фебрильных цифр, выраженная одышка. Вновь выполнено УЗИ ОБП, по результатам которого размеры образования правой почки сократились на 80 % без проведения какой-либо специфической терапии. При проведении КТ-исследования ОБП выявлено образование округлой формы, размером 28 мм, с нечеткими контурами, гомогенной структуры, исходящее из нижнего сегмента правой почки с переходом на средний сегмент (рис. 1). КТ ОГК: признаки правосторонней полисегментарной деструктивной пневмонии с локализацией процесса в верхней и средней долях легкого, диффузной очаговой диссеминации в легких (рис. 2). Изменения в легких и правой почке требовали дифференциальной диагностики с ТВС.

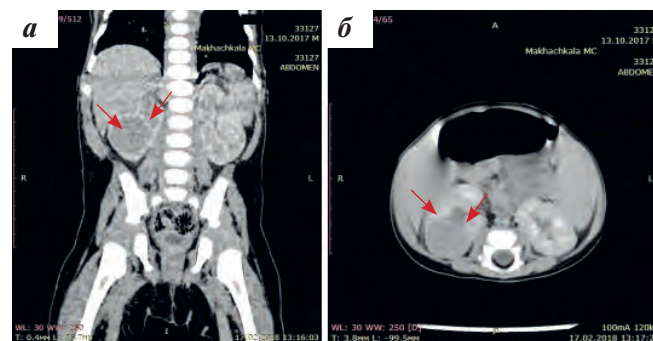


Рис. 1. Мультиспиральная КТ ОБП: а — фронтальная проекция, б — аксиальная проекция

Fig. 1. Multispiral CT scan of abdominal organs: а — frontal projection, б — axial projection

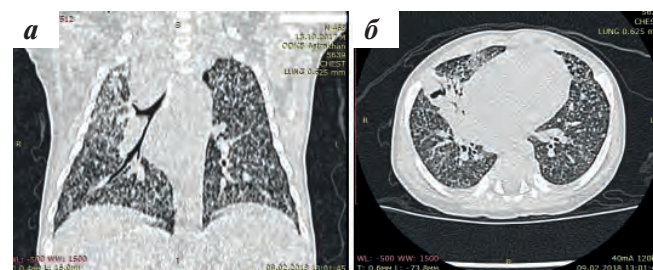


Рис. 2. Мультиспиральная КТ ОГК: а — фронтальная проекция, б — аксиальная проекция

Fig. 2. Multispiral CT scan of the chest: а — frontal projection, б — axial projection

Учитывая выявленные изменения при КТ-исследовании, повторно консультирован фтизиатром. ТВС вновь был исключен.

В связи со сложностью случая, отсутствием убедительных данных за онкологический процесс, тенденцией к уменьшению размеров образования правой почки, выполнен пересмотр КТ-исследования в референс-центре (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Данные визуализации свидетельствуют о картине милиарного ТВС легких. Выявлены крупные инфильтраты в правом легком с полостями деструкции. Очаг в правой почке — наиболее вероятнее инфекционного генеза (ТВС).

При детальном сборе анамнеза выяснилось, что отец ребенка ранее болел ТВС легких и в настоящее время получает терапию в специализированном центре по поводу рецидива заболевания. В родильном доме прививка БЦЖ ребенку не выполнена в связи с отказом матери, она же после родов отказалась от проведения флюорографического обследования. Сведений о том, что ребенок находился в контакте с отцом, больным ТВС, не было. Информация от врачей была скрыта.

Учитывая вышеизложенное, ребенок обследован на наличие ТВС. Методом полимеразной цепной реакции

обнаружены микобактерии ТВС в мокроте. По результатам исследования ликвора установлен менингит туберкулезной этиологии. Таким образом, имеет место генерализованный ТВС с вовлечением правой почки, центральной нервной системы. Злокачественное новообразование почки было исключено.

По согласованию с фтизиатром начата специфическая терапия противотуберкулезными препаратами. На фоне терапии отмечено сокращение образования в правой почке до $28 \times 16 \times 19$ мм. Затем ребенок был направлен в специализированный стационар по месту жительства для продолжения лечения.

Заключение

Учитывая опасность биопсии почки при ТВС, которая может осложниться диссеминацией процесса, была выбрана иная тактика: референс имеющейся визуализации и консервативные методы терапии.

На примере данного клинического случая продемонстрирована важность проведения медицинских заочных консультаций и сотрудничества с федеральным центром. Данное взаимодействие позволяет поднять диагностику на качественно новый уровень и избежать ряда ошибок в постановке диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gleason J.M., Lorenzo A.J., Bowlin P.R., Koyle M.A. Innovations in the management of Wilms' tumor. Ther Adv Urol 2014;6(4):165–76. doi: 10.1177/1756287214528023.
2. Хощенко Ю.А., Масленников А.А., Еременко В.Г., Фентисов В.В. Состояние проблемы туберкулеза единственной почки в Белгородском регионе. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2013;11(154):225–8. [Hoschenko Yu.A., Maslennikov A.A., Eremenko V.G., Fentisov V.V. Issues of tuberculosis in solitary kidney in Belgorod region. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific bulletin. Series "Medicine. Pharmacy" 2013;11(154):225–8. (In Russ.)].
3. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. М.: Медпрактика-М, 2009. 575 с. [Standards for specialized care of children and adolescents with hematological and oncological diseases. M.: Medpraktika-M, 2009. 575 pp. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 18.10.2018. Принята в печать: 10.11.2018.
Article was received by the editorial staff: 18.10.2018. Accepted for publication: 10.11.2018.

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.

VII Международный симпозиум по солидным опухолям у детей

А.М. Сулейманова, Т.В. Сергеева, М.В. Телешова, Д.Ю. Качанов

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

VII International Symposium on Solid Tumors in Children

A.M. Suleymanova, T.V. Sergeeva, M.V. Telezhova, D.Yu. Kachanov

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

28–29 сентября 2018 г. в Тюбингене (Германия) состоялся VII Международный симпозиум по солидным опухолям у детей, посвященный саркомам мягких тканей (СМТ).

В первый день встречи после слов приветствия со стороны организаторов конференции Jörg Fuchs и Rupert Handgretinger стартовала программа симпозиума. Christian Vokuhl (Kiel, Germany) выступил с докладом, посвященным наиболее частой группе СМТ — рабдомиосаркомам (РМС) и необходимости внедрения новой стратификации на группы риска с учетом нового прогностического критерия — генетического профиля опухоли, а именно цитогенетической классификации на fusion-позитивные и fusion-негативные РМС. В представленном анализе 120 пациентов с альвеолярной РМС в 95 % наблюдений отмечались fusion-позитивные опухоли и лишь в 5 % случаев методом флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) перестройка гена *FOXO1* не была обнаружена. Javed Khan (Bethesda, USA) отметил в своем сообщении, что пациенты с альвеолярной РМС имеют наихудшие показатели выживаемости в сравнении с другими гистологическими типами РМС. Gianni Bisogno (Padova, Italy) представил концепцию нового протокола терапии РМС — FaR-RMS (Frontline and Relapse RhabdoMyoSarcoma), в который включаются пациенты любого возраста с гистологически верифицированной РМС. В данном протоколе появился новый критерий стратификации на группы риска — генетический профиль опухоли, а именно fusion-позитивные и fusion-негативные опухоли. Внесены изменения в классификацию РМС на основании локализации. Так, к благоприятной локализации РМС отнесены опухоли с поражением мочевого пузыря/простаты и билиарного тракта. По-прежнему возраст пациентов меньше года и старше 10 лет рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор. В инициальную диагностику первичной опухоли включена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), выполнение трепанобиопсии костного мозга. В рамках рандомизированного исследования планируется изучить влияние на прогноз заболевания добавления к стандартным режимам химиотерапии

1-й линии нового химиопрепарата — иринотекана. Для пациентов группы высокого риска и группы очень высокого риска в 1-й линии лечения предусмотрена метронормальная терапия по схеме винорелбин/циклофосфамид. Кроме того, дизайн протокола впервые предполагает рандомизацию отдельных групп пациентов на проведение предоперационной и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ).

Отдельная сессия была посвящена биологии РМС и ее генетическим характеристикам. В ее рамках Javed Khan (Bethesda, USA) представил данные о влиянии химерного гена *PAX3-FOXO1* на эпигенетический профиль опухоли, что приводит к остановке развития клетки-миобласта путем ингибирования белка BRD4, что в дальнейшем может служить мишенью для таргетной терапии fusion-позитивных РМС. Было показано влияние на развитие РМС мутации гена *RAS*, при которой также блокируется рост клеток-миобластов путем ингибирования сигнального пути MEK и IGFR, что в свою очередь может послужить мишенью при fusion-негативных РМС. С. Vokuhl отметил, что при диагностике веретенноклеточной/склерозирующей РМС возможно проведение цитогенетического исследования для выявления реаранжировки гена *NCOA2/IGLL2* методом FISH. Mark Hatley (Memphis, USA) в своем докладе продемонстрировал возможность возникновения РМС из клеток эндотелиальных предшественников, не имеющих миогенной природы. Javed Khan (Bethesda, USA) и Franziska Eckert (Tuebingen, Germany) посвятили свои доклады вопросу иммунотерапии при РМС. В качестве возможной мишени рассматривается молекула FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor), которая экспрессируется в 100 % случаев альвеолярной РМС, как в своем докладе отметила Janet Shipley (Sutton, UK). Стоит отметить, что важность данных исследований неопределима в поиске новых мишеней для таргетной терапии РМС. Данный вопрос также был поднят в докладе Thomas Klingebiel (Frankfurt, Germany), посвященном диссеминированной форме РМС, имеющей в настоящий момент неудовлетворительные результаты лечения.

В сессиях были представлены доклады, рассказывающие о нерабдомиосаркомоподобных СМТ

(неРМС СМТ). Monika Scheer (Stuttgart, Germany) в своем докладе показала результаты лечения пациентов с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью с показателями 3-летней общей выживаемости 30 %, 3-летней бессобытийной выживаемости – 11 %. В исследование были включены 60 пациентов, значимыми прогностическими факторами служат: экстраабдоминальное расположение опухоли, радикальное удаление опухоли, отсутствие серозного выпота в брюшной полости, тромбозов. Также стоит отметить, что при анализе терапевтических опций в данном исследовании не отмечено разницы в показателях выживаемости пациентов, получавших высокодозную химиотерапию и HIPEC. Доклад Daniel Orbach (Paris, France) был посвящен стратификации пациентов с синовиальной саркомой с учетом молекулярно-генетического профиля опухоли. В своем следующем докладе, посвященном оптимизации лечения неРМС СМТ, он показал достижения в терапии данной группы пациентов за последние 15 лет, а также необходимость стратификации больных на группы риска и роль хирургического этапа терапии у пациентов группы низкого риска. Кроме того, докладчик отметил, что за эти годы был создан биобанк для хранения биоматериала опухолей. Andrea Ferrari (Padova, Italy) в своем докладе подчеркнул важность взаимодействия ведущих кооперативных групп в изучении неРМС СМТ.

Завершающая сессия первого дня была посвящена рецидивам и новым терапевтическим опциям в терапии СМТ. Carola Arndt (Rochester, USA) в своем докладе, посвященном рецидивам РМС, обратила внимание на отсутствие предикторов раннего выявления прогрессии заболевания и на неудовлетворительные показатели выживаемости в данной когорте пациентов. Monika Sparber-Sauer (Stuttgart, Germany) представила данные анализа пациентов первого года жизни с рецидивами РМС. У 40 % пациентов первого года жизни с РМС отмечен рецидив заболевания с общей 5-летней выживаемостью 41 % и 5-летней бессобытийной выживаемостью, составляющей 39 %.

Стоит отметить, что в этот же день на симпозиуме был представлен доклад А.М. Сулеймановой (Россия), посвященный молекулярно-генетическим характеристикам воспалительных миофибробластических опухолей (ВМО) и первому опыту применения препарата кризотиниб у пациентов с *ALK/ROS1*-позитивными ВМО.

Второй день симпозиума (29 сентября) был посвящен вопросам локальной терапии пациентов с мягкотканными саркомами. В частности, Ewa Koscielniak (Stuttgart, Germany) подняла вопрос локального контроля при РМС, подчеркнув его различные концепции при данном виде опухолей. Отдельно обсуждалась тактика ЛТ в зависимости от клинической группы IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), влияния гистологических типов РМС на выбор тактики локального контроля, выбор оптимальной дозы

ЛТ, а также вопросы предоперационной ЛТ у пациентов с III клинической группой по IRS.

Отдельный доклад был посвящен анализу результатов лечения РМС с локализацией процесса в печени и желчных протоках (Helene Martelli, Paris (France)). David Rodeberg (Greenville, USA) рассказал об оценке статуса лимфатических узлов при РМС, подчеркнув в своем выступлении необходимость проведения гистологического исследования регионарных лимфатических узлов у отдельных групп пациентов и указав отсутствие корреляции между данными гистологического исследования и результатами инструментальных методов обследования. В рамках данной секции прозвучали доклады, посвященные методике HIPEC у пациентов детского возраста: Andrea Hayes-Jordan (Houston, USA) представила опыт Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), а Jens Gesche (Tuebingen, Germany) рассказал об опыте группы CWS, обозначив преимущества/недостатки данного метода и сложности его проведения.

Профессор Jorg Fuchs (Tuebingen, Germany) все-сторонне освятил хирургические подходы у пациентов с саркомами урогенитальной локализации. Обсуждались вопросы брахитерапии у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты (Andreas Schmidt, Tuebingen (Germany)), нейрохирургические аспекты при хирургическом лечении пациентов с мягкоткаными саркомами, представлен опыт групп COG и CWS касательно мягкотканых сарком грудной клетки, в частности Giovanni Cecchetto (Padova, Italy) озвучил основные принципы диагностики и лечения плевропульмональной бластомы Европейской группы по оптимизации терапии СМТ у детей.

В рамках сессии, посвященной лучевой диагностике и ЛТ, Jurgen Schaefer (Tuebingen, Germany) показал преимущества ПЭТ/магнитно-резонансной томографии перед методикой ПЭТ/компьютерная томография и возможности данного метода в оценке распространенности процесса при СМТ. Также в рамках данной сессии обсуждались вопросы предоперационного маркирования метастатических очагов в легких в целях последующего хирургического удаления в детской практике.

Из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было представлено большое количество докладов, включая выступление Д.Ю. Качанова об опыте ведения пациентов с РМС параменингеальной локализации. Доклад, подготовленный М.В. Телешовой, был посвящен результатам лечения большой группы пациентов с экстракраниальной злокачественной рабдоидной опухолью мягких тканей у детей. С.Р. Талыпов в своем выступлении охарактеризовал опыт торакоабдоминальной группы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в лечении РМС у детей. Т.В. Сергеева рассказала об опыте лечения крайне редкой мягкотканной опухоли детского возраста – миоэпителиальной карциномы на примере 2 клинических случаев.



О создании рабочей группы медицинских сестер в области детской гематологии-онкологии

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

On the creation of a working group of nurses in the field of pediatric hematology-oncology

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 рамках состоявшейся 8–9 октября 2018 г. в г. Алматы (Республика Казахстан) Второй встречи экспертов в области детской онкологии стран Евразии впервые прошло совещание медицинских сестер, работающих в области детской гематологии-онкологии, из Казахстана, Беларуси, России и США. Организаторами выступили Всемирная организация здравоохранения, Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) и Научный центр педиатрии и детской хирургии Республики Казахстан.

В рамках данной встречи состоялось обсуждение проблем и задач в работе медицинских сестер с детьми, страдающими детскими гематологическими и онкологическими заболеваниями. Основная цель — организация процесса внедрения образовательных технологий в подготовке медицинских сестер в формате обмена передовым опытом.

Накануне встречи для оценки потенциала был выполнен SWOT-анализ [1] в Беларуси, Казахстане и России, который показал необходимость развития образовательных технологий, повышения полномочий и знаний медицинских сестер в области детской гематологии-онкологии, а также создания профессионального объединения.

В целях достижения указанной задачи было принято решение призвать к развитию группы медицинских сестер из стран Евразии, работающих в области детской гематологии-онкологии. Для этого рабочая группа подготовила и разослала приведенное ниже открытое письмо в страны региона. Кроме того, при-

нято решение продолжать проведение онлайн-семинаров в образовательных и организационных целях.

Одним из ключевых решений для России стало формирование позиции о необходимости создания группы медицинских сестер, работающих в области детской гематологии-онкологии, в рамках НОДГО.



Во встрече медицинских сестер, работающих в детской гематологии-онкологии, прошедшей в Алматы, принимали участие представители НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва), НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург), РНПЦ ДОГи (Минск), НЦПДХ (Алматы) и Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)

The meeting of nurses working in pediatric hematology-oncology, held in Almaty, was attended by representatives of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow); Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation (St. Petersburg); Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk), Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery (Almaty) and the St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агульник А., Киргизов К.И., Янгутова Я.А., Муфтахова Г.М., Коган С.А., Серик Г.И., Робинсон Л., Серик Т.Г., Варфоломеева С.Р., Родригез-Галиндо К., Румянцев А.Г. Ситуационный анализ проблем и перспектив в области детской гематологии-онкологии на территории стран СНГ: опыт совместной рабочей группы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(3):36–42. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-36-42. [Agulnik A., Kirgizov K.I., Yangutova Ya.A.,

- Muftakhova G.M., Kogan S.A., Serik G.I., Robinson L., Serik T.G., Varfolomeyeva S.R., Rodriguez-Galindo C., Rumyantsev A.G. Situation analysis of problems and prospects of the pediatric hematology-oncology in the CIS countries: the experience of a joint working group. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(3):36–42. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-36-42. (In Russ.).

Открытое письмо в страны Евразийского региона

Приглашение медицинских сестер к участию в Рабочей группе по детской онкологии стран Евразии

Глубокоуважаемые коллеги!

В апреле 2018 г. в Москве состоялась Первая встреча экспертов в области детской онкологии Евразийского региона (далее — Встреча), участниками которой стали лидеры в области детской гематологии-онкологии, представители министерств здравоохранения и Всемирной организации здравоохранения из 11 стран Евразийского региона. Целью Встречи стало улучшение показателей выживаемости детей с онкологическими заболеваниями в регионе. Основным элементом мероприятия было обсуждение в рабочих группах следующих направлений: исследовательская работа, оптимизация подходов к терапии, развитие образовательных технологий и улучшение системы организации медицинской помощи. В рамках Встречи было выявлено, что одним из ведущих приоритетов в странах Евразии является развитие специализированной

подготовки медицинских сестер в области детской гематологии-онкологии.

Вторая встреча экспертов в области детской онкологии Евразийского региона состоялась 8–9 октября 2018 г. в Алматы (Казахстан). Участниками данного мероприятия стали лидеры в области сестринского дела в детской гематологии-онкологии из России, Беларуси и Казахстана. Рабочая группа, членами которой стали вышеназванные медицинские сестры, определила своими приоритетами развитие сотрудничества, улучшение качества подготовки и обмен опытом в целях повышения качества помощи детям с онкологическими заболеваниями в странах Евразии.

В целях дальнейшего развития данной рабочей группы мы обращаемся к вам с просьбой делегировать лидеров в области сестринского дела в детской гематологии-онкологии в вашей стране.

Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме

Г.Б. Сагоян¹, М.Ш. Шингарова¹, Т.В. Шаманская¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Н.Н. Меркулов¹, Р.А. Моисеенко¹, Н.Г. Ускова¹, В.Ю. Рошин¹, Е.С. Терновaya¹, А.Н. Новиков², И.В. Фисюн³, Д.Ю. Качанов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;

³БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой»; Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 4а

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Секреторная диарея (СД) вследствие повышенной продукции вазоактивного интестинального пептида (ВИП) при нейробластоме (НБ) является редким паранеопластическим синдромом (ПНС). В зависимости от сроков развития СД по отношению к диагнозу НБ выделяют первичную и вторичную гиперсекрецию ВИП. Диагностировать НБ в дебюте заболевания у ребенка с диареей в качестве основного симптома достаточно трудно, учитывая то, что диарея один из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике педиатра и характерных для острых кишечных инфекций, особенно у детей раннего возраста. Однако длительная СД у ребенка является показанием к проведению скрининга на нейрогенную опухоль. В данной статье приведено описание 2 клинических случаев ПНС при НБ в виде СД, развившейся как до момента постановки диагноза злокачественного новообразования, так и на этапе специального лечения, а также обзор литературы.

Ключевые слова: нейробластома, дети, секреторная диарея, вазоактивный интестинальный пептид, паранеопластический синдром

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Шингарова М.Ш., Шаманская Т.В., Ахаладзе Д.Г., Меркулов Н.Н., Моисеенко Р.А., Ускова Н.Г., Рошин В.Ю., Терновaya Е.С., Новиков А.Н., Фисюн И.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):105–112.

Secretory diarrhea as paraneoplastic syndrome in neuroblastoma

G.B. Sagoyan¹, M.Sh. Shingarova¹, T.V. Shamanskaya¹, D.G. Akhaladze¹, N.N. Merkulov¹, R.A. Moiseenko¹, N.G. Uskova¹, V.Yu. Roshchin¹, E.S. Ternovaya¹, A.N. Novikov², I.V. Fisyun³, D.Yu. Kachanov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; ³Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya; 4 Otkryabskaya St., Orel, 302028, Russia

Secretory diarrhea (SD) due to increased production of vasoactive intestinal peptide (VIP) in neuroblastoma (NB) is a rare paraneoplastic syndrome (PNS). Depending on the time of development of SD in relation to the diagnosis of NB, primary and secondary hypersecretion of VIP is distinguished. It is difficult to diagnose NB in the debut of a disease in a child with diarrhea as the main symptom, given that diarrhea is one of the most common syndromes found in pediatric practice and characteristic of acute intestinal infections, especially in young children. However, long-term SD in a child is an indication for screening for a neurogenic tumor. This article describes 2 clinical cases of PNS in patients with NB in the form of SD, which developed before the diagnosis of a malignant neoplasm, and at the stage of special treatment, as well as a review of the literature.

Key words: neuroblastoma, children, secretory diarrhea, vasoactive intestinal peptide, paraneoplastic syndrome

For citation: Sagoyan G.B., Shingarova M.Sh., Shamanskaya T.V., Akhaladze D.G., Merkulov N.N., Moiseenko R.A., Uskova N.G., Roshchin V.Yu., Ternovaya E.S., Novikov A.N., Fisyun I.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Secretory diarrhea as paraneoplastic syndrome in neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):105–112.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

М.Ш. Шингарова: врач-ординатор по специальности «педиатрия» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: meri4ka94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4607-1958>

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.Г. Ахаладзе: к.м.н., врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Н.Н. Меркулов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clintoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Н.Г. Ускова: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
 В.Ю. Рошин: врач патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Е.С. Терновая: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9226-0676>
 А.Н. Новиков: врач-детский онколог/хирург детского отделения ГБУЗ ВОКОД, e-mail: johnysoul@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5254-610X>
 И.В. Фисюн: заведующий отделением детской онкологии и гематологии НКМЦ им. З.И. Круглой, e-mail: fisyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>
 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; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: 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: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 M.Sh. Shingarova: Resident doctor in the specialty "Pediatrics" Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: meri4ka94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4607-1958>
 T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Scientific 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.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 N.N. Merkulov: Pediatric Surgeon Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
 R.A. Moiseenko: 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: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>
 N.G. Uskova: Pediatric Surgeon Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
 V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 E.S. Ternovaya: Physician Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9226-0676>
 A.N. Novikov: Pediatric Oncologist/Surgeon Children's Department of the Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, e-mail: johnysoul@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5254-610X>
 I.V. Fisun: Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kруглая, e-mail: fisyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>
 D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director 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: denis.kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540
 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, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: написание текста рукописи, подготовка списка литературы
 М.Ш. Шингарова: описание клинического случая
 Т.В. Шаманская: анализ научного материала, анализ полученных данных
 Д.Г. Ахаладзе: описание клинического случая
 Н.Н. Меркулов: описание клинического случая
 Р.А. Моисеенко: описание клинического случая
 Н.Г. Ускова: описание клинического случая
 В.Ю. Рошин: предоставление гистологических рисунков и их описание
 Е.С. Терновая: предоставление данных визуализации и их описание
 А.Н. Новиков: предоставление материалов исследования
 И.В. Фисюн: предоставление материалов исследования
 Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, анализ полученных данных
 С.Р. Варфоломеева: научная редакция статьи

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: writing the text of the manuscript, preparation of a list of references
 M.Sh. Shingarova: description of the clinical case
 T.V. Shamanskaya: analysis of scientific material, analysis of the data obtained
 D.G. Akhaladze: description of the clinical case
 N.N. Merkulov: description of the clinical case
 R.A. Moiseenko: description of the clinical case
 N.G. Uskova: description of the clinical case
 V.Yu. Roshchin: providing histological drawings and their description
 E.S. Ternovaya: providing visualization data and their description
 A.N. Novikov: providing of research materials
 I.V. Fisun: providing of research materials
 D.Yu. Kachanov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained
 S.R. Varfolomeeva: 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) — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, состоящая из недифференцированных нейроэктодермальных клеток, первоначально происходящих из нервного гребешка, и являющаяся наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, составляя 8–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) в возрасте 0–14 лет [1–3].

Клинические проявления при НБ гетерогенные и зависят от локализации первичной опухоли и метастазов. Ряд симптомов может быть не связан непосредственно с анатомической локализацией опухоли и обусловлен продукцией опухолью активных веществ, что объединяется термином «паранеопластические синдромы» (ПНС). Это группа синдромов со стороны различных органов и систем, обусловленных опосредованным воздействием опухолевых клеток на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы организма и проявляющихся в отдалении от опухоли и метастазов [4].

В данной статье представлены 2 клинических случая развития редкого ПНС при НБ у детей — секреторной диареи (СД), описаны особенности клинического течения и методы лечения.

Клинические наблюдения**Клинический случай № 1**

Девочка Т. заболела в возрасте 6 месяцев, когда возникли первые клинические симптомы в виде острой задержки мочи, выраженного беспокойства. После проведенных инструментальных обследований в объеме ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), ОБП и малого таза по месту жительства было выявлено объемное образование малого таза размерами $62 \times 59 \times 80$ мм (объем — 152 см^3), оттесняющее кпереди прямую кишку, матку и мочевой пузырь. Отмечалось повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) до $50,9 \text{ нг/мл}$ (до 3 норм).

В целях гистологической верификации была выполнена биопсия образования, по данным которой диагностирована низкодифференцированная НБ (рис. 1).

По результатам цитогенетического исследования амплификации гена MYCN, делеции локуса 1p, делеции локуса 11q23 не обнаружено.

Метастатическое поражение костного мозга по данным морфологического исследования из 4 точек не выявлено.

Спустя 2 мес ребенок был консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, выполнена скинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ), по данным которой отмечалось патологическое накопление радиофармпрепарата в скуловой кости слева и гетерогенном образовании малого таза.

По данным КТ ОБП выявлено увеличение объемного образования в 2 раза ($71 \times 83 \times 101$ мм, объем — $309,5 \text{ см}^3$) (рис. 2).

Учитывая наличие метастатического поражения костной ткани, стадия заболевания была трактована как 4-я по системе оценки распространенности процесса при НБ INSS (International Neuroblastoma Staging System).

С учетом возраста, стадии заболевания и нормального статуса гена MYCN пациентка была стратифицирована в группу промежуточного риска и получала терапию в соответствии с протоколом NB-2004 (курс N4, далее N5, N6).

После 3-го курса у ребенка отмечалось появление жидкого стула с частотой до 5 раз в сутки, на фоне проводимой антибактериальной терапии — без выраженного положительного эффекта. После 4-го курса: диарейный синдром с отрицательной динамикой в виде увеличения кратности стула до 8 раз в сутки, по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови отмечались выраженные электролитные нарушения в виде гипокалиемии (до 2 ммоль/л) и развития метаболического ацидоза, требующие коррекции и назначения инфузионной терапии, растворов KCl 4 % и NaHCO₃. По результатам проведенного инфекционного скрининга методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен норовирус в кале, данный эпизод диареи трактован как инфекционный процесс, назначена противoinфекционная и симптоматическая терапия. В связи с выраженными потерями жидкости со стулом (за сутки около

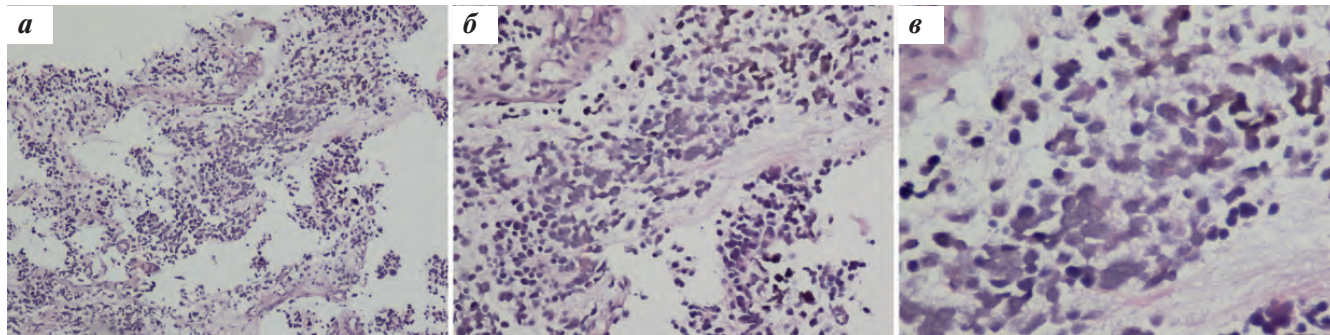


Рис. 1. Гистологическое исследование ткани. Первичная опухоль представлена скоплениями низкодифференцированных и дифференцирующихся нейробластов в окружении тонковолокнистой сети нейропиля. Строма представлена немногочисленными, тонкими фиброзными септами. Митотическая и апоптотическая активности низкие: а — первичная опухоль, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

Fig. 1. Histological examination of tissue. The primary tumor is represented by clusters of low-differentiated and differentiated neuroblasts surrounded by a fine-fibered neuropil network. The stroma is represented by few, thin fibrous septa. Mitotic and apoptotic activities are low: а — primary tumor, colored with hematoxylin and eosin, $\times 100$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

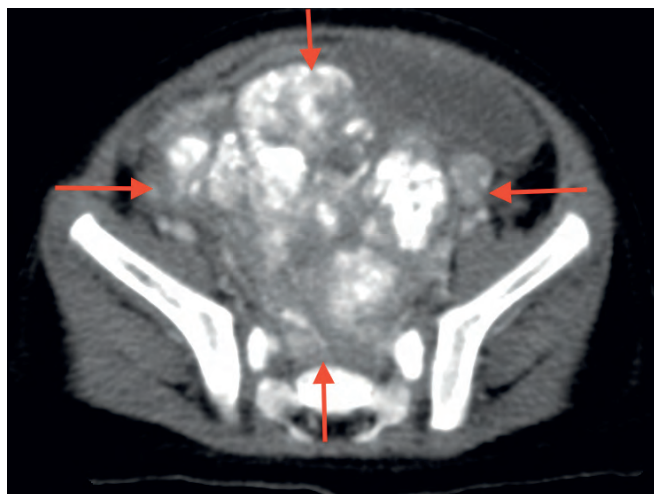


Рис. 2. КТ органов малого таза: определяется объемное образование малого таза размерами $71 \times 83 \times 101$ мм (объем — $309,5 \text{ см}^3$). Структура опухоли неоднородная за счет кальцинатов, активно неравномерно накапливающая контрастный препарат. Образование оттесняет кпереди прямую кишку, матку и мочевой пузырь; мочевой пузырь распластан по задней поверхности передней брюшной стенки

Fig. 2. CT scan of the pelvic organs: the formation of a small pelvis is determined by dimensions of $71 \times 83 \times 101$ mm (volume — $309,5 \text{ cm}^3$). The structure of the tumor is heterogeneous due to calcifications, actively unevenly accumulating a contrast agent. Education pushes back the anterior rectum, uterus and bladder; the bladder is spread over the posterior surface of the anterior abdominal wall

600 мл), электролитными нарушениями, планируемое оперативное вмешательство в целях удаления опухоли было отложено. Следует отметить, что, учитывая хорошее самочувствие ребенка, отсутствие лихорадки и потери веса, было принято решение о продолжении полихимиотерапии (ПХТ) с последующей оценкой динамики заболевания.

После 5-го курса (по схеме N6) на фоне проводимой терапии эффекта не отмечено, напротив, отмечалось нарастание кратности стула до 10 раз в сутки, развитие перианального дерматита, сохранялись выраженные электролитные нарушения. Учитывая сохранение норовируса по данным ПЦР, была продолжена противомикробная, симптоматическая и инфузионная терапия.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, после 6-го курса (по схеме N5) отмечалась прогрессия диарейного синдрома в виде увеличения частоты стула до 14 раз в сутки, с сохранением перианального дерматита, выраженной гипокалиемией, гипонатриемией, метаболическим ацидозом, требующих проведения инфузионной терапии и ежедневной коррекции водно-электролитных нарушений. В целях коррекции гипокалиемии ребенку проводилась дотация растворов 4 % KCl и NaHCO_3 . В связи с отрицательными результатами ПЦР кала на вирусы выполнена колоноскопия с поэтажной биопсией слизистой толстой кишки, по результатам гистологического заключения выявлен неактивный колит. Учитывая отсутствие положительной динамики диарейного синдрома, а также выраженные потери жидкости и тенденцию к снижению массы тела, назначено парентеральное питание. Проводилась противовоспалительная терапия месалазином — без эффекта. По результатам контрольного обследования после

6 курсов ПХТ по данным КТ ОБП в динамике отмечалось уменьшение объемного образования малого таза на 45,1 % ($64 \times 63 \times 81$ мм, объем — 170 см^3) (рис. 3), привлекала внимание неоднородность структуры образования за счет увеличения в размерах кальцинатов — феномен «дозревания» опухоли.

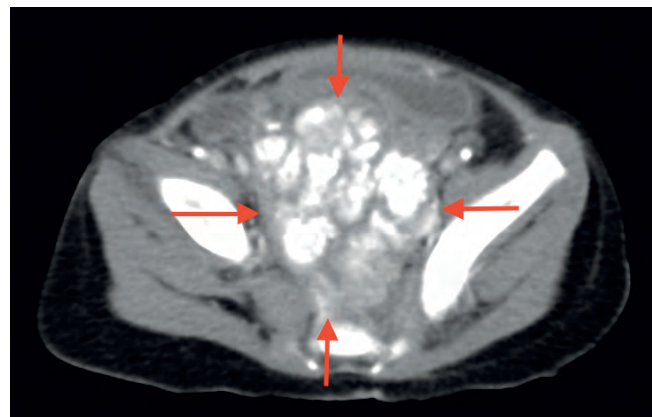


Рис. 3. КТ органов малого таза после 6 курсов ПХТ: на КТ-изображении отмечается положительная динамика в виде уменьшения объемного образования малого таза с $71 \times 83 \times 101$ (объем — $309,5 \text{ см}^3$) до $64 \times 63 \times 81$ мм (объем — 170 см^3)

Fig. 3. CT scan of the pelvic organs after 6 courses of polychemotherapy: the CT scan shows positive dynamics in the form of a decrease in the pelvic volume from $71 \times 83 \times 101$ (volume — $309,5 \text{ cm}^3$) to $64 \times 63 \times 81$ mm (volume — 170 cm^3)

Учитывая исключение инфекционного генеза диареи, органической патологии желудочно-кишечного тракта, было заподозрено развитие ПНС с повышенной секрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), проведено хирургическое вмешательство в объеме лапаротомии, удаление образования малого таза. По результатам гистологического исследования определялась ганглионейробластома (рис. 4), был зарегистрирован терапевтический патоморфоз II степени. Необходимо отметить, что диарейный синдром был купирован на 1-е сутки после оперативного вмешательства, по результатам КЩС ребенок был компенсирован и в дальнейшей коррекции не нуждался.

Таким образом, несмотря на отсутствие возможности определения уровня ВИП, длительно текущая профузная диарея у ребенка с НБ была расценена как ПНС, с купированием симптомов после радикального удаления опухоли. В последующем продолжено проведение программной терапии. На этапе метромомной терапии девочка была выписана в стационар по месту жительства для продолжения лечения. В настоящее время ребенок в стабильном соматическом статусе находится на этапе проведения дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (13-цис-РК). Длительность наблюдения после выполнения хирургического вмешательства составила 9 мес. Эпизодов СД больше не наблюдалось.

Клинический случай № 2

Девочка А., заболела в возрасте 17 месяцев, когда родители заметили увеличение размеров живота, выраженное вздутие и частый жидкий стул до 5 раз

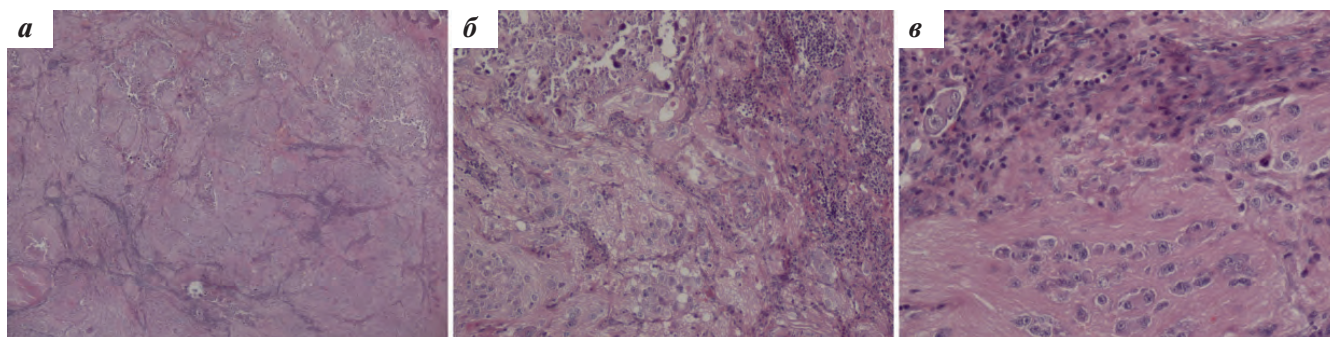


Рис. 4. Гистологическое исследование образца ткани. После ПХТ в опухоли прослеживается большое количество Шванновской стромы. Клеточный состав представлен в основном дифференцирующимися нейробластами с появлением ганглиозных клеток. Помимо этого просматриваются очаги лимфоцитарной инфильтрации: а — опухоль после ПХТ, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

Fig. 4. Histological examination of the tissue sample. After polychemotherapy a large number of Schwann's stroma is traced in the tumor. The cellular composition is represented mainly by differentiating neuroblasts with the appearance of ganglion cells. In addition, there are foci of lymphocytic infiltration: а — a tumor after polychemotherapy, colored with hematoxylin and eosin, $\times 100$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

в сутки. Была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), выявлена очаговая атрофия ворсин, абсцедирование слизистой двенадцатиперстной кишки, заподозрена целиакия. Длительная, некупируемая симптоматическими средствами, диарея привела к развитию электролитных нарушений в виде гипокалиемии (минимально до 2,5 ммоль/л), что требовало госпитализации пациентки и проведения заместительной терапии препаратами калия. Ввиду сохраняющейся клиники диарейного синдрома с электролитными нарушениями ребенку в возрасте 20 месяцев (через 5 мес от начала первой клинической симптоматики) по месту жительства выполнено КТОБП, по результатам которого выявлено объемное образование правого надпочечника размерами $52 \times 42 \times 62$ мм (объем — 70 см³) (рис. 5), метастатическое поражение аортокавальных лимфатических узлов, гепатомегалия.

По данным лабораторных методов исследования отмечалось умеренное повышение уровня НСЕ до 20,5 нг/мл (норма — до 17 нг/мл).

Метастатическое поражение костного мозга по данным морфологического исследования из 2 точек не выявлено.

Учитывая выраженную диарею, электролитные нарушения по результатам КЩС, был заподозрен синдром Вернера—Моррисона (НБ?), проводилась коррекция электролитных нарушений, пациентка получала парентеральное питание, антисекреторную и симптоматическую терапию — без выраженного эффекта.

В возрасте 22 месяцев ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения оперативного вмешательства.

При осмотре состояние больной страдало за счет гипотрофии (масса тела — 10 кг, перцентиль — 3), выраженного вздутия живота, диарейного синдрома с кратностью стула до 7 раз в сутки.

По результатам комплексного обследования (ПЦР, иммуноферментный анализ, бактериологические посевы кала) данных за инфекционную природу диареи не получено.

Выполнена ФЭГДС, по данным которой выявлен гастродуоденит, проведена биопсия двенадцатиперстной кишки, гистологической картины, подтверждающей наличие целиакии, не обнаружено.

По данным лабораторного обследования выявлено повышение уровня метаболитов катехоламинов мочи — ванилилминдальной кислоты до 2,5 нормы (48,28 наномоль/микромоляр креатинина) и гомованилиновой кислоты до 6,5 нормы (168,69 наномоль/микромоляр креатинина), увеличение НСЕ до 46,19 нг/мл (более 2,5 нормы), по результатам КЩС отмечались выраженная гипокалиемия (2 ммоль/л) и метаболический ацидоз.

Выполнена КТ ОБП, отмечено увеличение мягкотканного образования в проекции правого надпочечника на 21 % ($55 \times 46 \times 65$ мм, объем — 85 см³) по сравнению с инициальным (рис. 6). В связи с отсутствием возможности проведения в момент госпитализации сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ как альтернативный диагностический метод была выполнена позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по результатам которой выявлен очаг метаболической активности в образовании правого надпочечника, SUV_{max} (Standardized Uptake Value — стандартизированный уровень захвата) — 4,3. Ребенок получал противоинфекционную, антисекреторную терапию октреотидом, интенсивную инфузионную терапию с коррекцией электролитных нарушений, заместительную терапию компонентами крови, а также, учитывая гипотрофию ребенка, наличие выраженных потерь жидкости со стулом, было назначено частичное парентеральное питание. Несмотря на проводимое комплексное лечение, сохранялась выраженная диарея, отмечалась отрицательная динамика состояния пациентки. В связи с нарастанием отеочного синдрома, развитием тахикардии, тахипноэ, ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На фоне проводимого в ОРИТ лечения состояние пациентки оставалось тяжелым, сохранялись частый жидкий стул, выраженные электролитные нарушения, требующие коррекции заместительной терапией.

Учитывая наличие объемного образования правого надпочечника, повышение уровня метаболитов катехоламинов мочи, НСЕ, а также сохраняющийся диарейный синдром, данное состояние расценено как

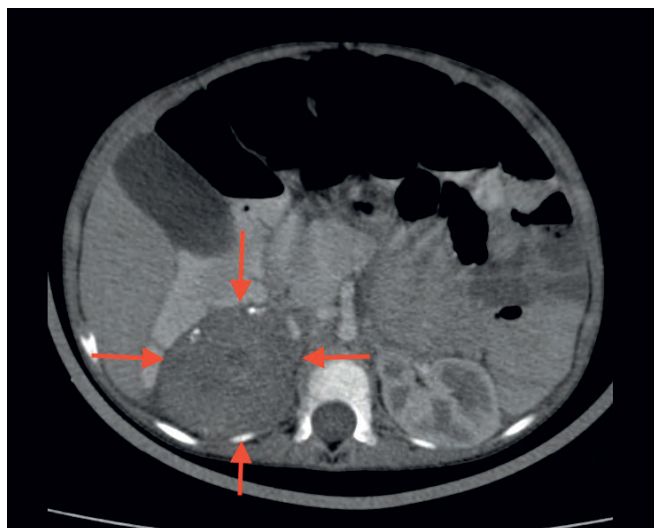


Рис. 5. КТ ОБП в возрасте 20 месяцев: в проекции правого надпочечника определяется мягкотканное образование, размерами $52 \times 42 \times 62$ мм (объем — 70 см^3). Структура образования неоднородная за счет кальцинатов и гиподенсивных участков, в динамике не изменилась, после проведения контрастирования отмечается умеренное накопление контрастного препарата

Fig. 5. CT scan of the abdominal cavity at the age of 20 months: in the projection of the right adrenal is determined by a soft tissue formation, with dimensions $52 \times 42 \times 62$ mm (volume — 70 cm^3). The structure of formation is heterogeneous due to calcifications and hypodense sites, has not changed in dynamics, after contrasting there is a moderate accumulation of the contrast drug

развитие ПНС с повышенной секрецией ВИП, выполнено хирургическое лечение в объеме лапаротомии, туморадреналэктомии справа. На 2-е сутки после оперативного вмешательства отмечались купирование СД, нормализация показателей КЩС. По результатам гистологического исследования выявлена низкодифференцированная НБ, по данным цитогенетического исследования — амплификации гена *MYCN*, делеций локусов *1p* и *11q23* не обнаружено.

Учитывая наличие локализованной опухоли, удаленной полностью, установлена 1-я стадия по *INSS*. В рамках протокола *NB-2004*, в связи с отсутствием неблагоприятных цитогенетических маркеров, ребенок был стратифицирован в группу наблюдения, показания для проведения химиотерапии отсутствовали.

Учитывая нормализацию общего состояния, купирование диарейного синдрома, нормализацию уровня метаболитов катехоламинов мочи, ребенок выписан из стационара, рекомендовано динамическое наблюдение пациента по месту жительства.

Обсуждение

ПНС в практике детского онколога встречаются значительно реже, чем у взрослых пациентов и, как правило, ассоциированы с определенными видами ЗНО.

Одним из ЗНО детского возраста, при котором ПНС встречаются относительно часто, является НБ. ПНС при НБ включают синдром опсоклонус-миоклонус [5], СД, артериальную гипертензию, редко гипоталамическую дисфункцию [6].

Диагностировать НБ в дебюте заболевания с диареей в качестве основного симптома достаточно

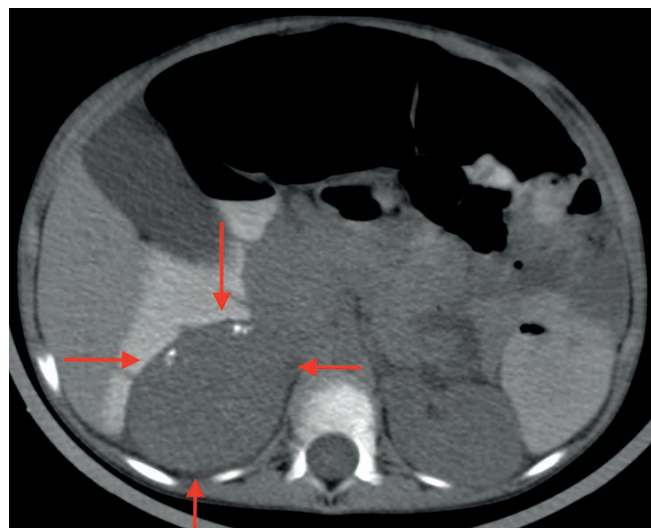


Рис. 6. КТ ОБП в возрасте 22 месяцев: в проекции правого надпочечника отмечается увеличение мягкотканного образования на 21 % ($55 \times 46 \times 65$ мм, объем — 85 см^3). Структура образования неоднородная за счет кальцинатов и гиподенсивных участков, в динамике не изменилась, после проведения контрастирования отмечается умеренное накопление контрастного препарата

Fig. 6. CT scan of the abdominal cavity at the age of 22 months: in the projection of the right adrenal gland there is an increase in soft tissue formation by 21 % ($55 \times 46 \times 65$ mm, volume — 85 cm^3). The structure of formation is heterogeneous due to calcifications and hypodense sites, has not changed in dynamics, after contrasting there is a moderate accumulation of the contrast drug

трудно, что обусловлено как большим числом причин, приводящих к диарейному синдрому в детском возрасте, так и относительной редкостью данного феномена у пациентов с нейрогенными опухолями (частота встречаемости составляет около 1 %) [7]. СД при НБ связана с выделением большого количества нейропептидного гормона из семейства секретина — ВИП, обладающего выраженным расслабляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов, сфинктеры. Кроме того, ВИП увеличивает количество выделяемых панкреатических ферментов, тормозит секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, усиливает кишечную секрецию и секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, вызывает СД, характеризующуюся водянистым, многократным, большого объема (800–1000 мл и более) стулом, обезвоживанием, гипокалиемией и ахлоргидрией [8].

Впервые СД и гипокалиемия у взрослых пациентов с опухолью поджелудочной железы была описана в 1958 г. Д. Вернером и А. Моррисоном [9]. В 1959 г. М. Green опубликовал описание 3 случаев хронической диареи у пациентов с ганглионейромой [10].

ВИП может выделяться в повышенных количествах из пептидергических нервных окончаний в некоторых случаях опухолей нейрогенной природы, что клинически протекает с синдромом СД и требует дифференциации с панкреатическим синдромом Вернера–Моррисона [8].

ВИП впервые выделен в 1970 г. из тонкой кишки свиньи, имеет широкий спектр биологической активности от регуляции поведенческих реакций до циркулирующего гормона: сильное вазодилаторное

и гипотензивное действие. ВИП состоит из 28 аминокислот, основная часть этого регуляторного пептида выделяется пептидергическими нервными окончаниями нервных ганглиев и сплетений (субмукозного — Мейсснеровского, и мышечного — Ауэрбаховского) пищеварительного тракта (преимущественно — в зоне толстой кишки) [8, 11].

Следует отметить, что функция ВИП не ограничивается перечисленными выше. Так, ВИП при НБ участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки нейробластов [12]. Определяемые концентрации ВИП в сыворотке крови пациентов с НБ значительно выше, чем у пациентов с другими видами ЗНО [13], тем не менее, по-видимому, в большинстве случаев данные концентрации не превышают пороговых значений (100 пмоль/л), необходимых для развития СД [14].

В зарубежной литературе представлено описание как отдельных клинических случаев развития СД, так и небольшой серии клинических наблюдений [7].

Наиболее крупное исследование, посвященное данной тематике, было опубликовано Французским обществом по изучению ЗНО у детей на основании ретроспективного анализа 22 пациентов за период с 1988 по 2007 г. Исследователи выделили первичную и вторичную формы СД при НБ [7].

Под первичной СД понимают диарею, предшествующую постановке диагноза НБ, под вторичной — развитие СД у ребенка с установленным диагнозом НБ на этапе проведения ПХТ.

Для первичной СД характерны опухоли, относящиеся к группе низкого и промежуточного риска, низкая частота встречаемости метастатических форм заболевания, амплификация гена *MYCN* отмечается редко. Гистологически выявляются опухоли с признаками дифференцировки. Медиана от дебюта диареи до постановки диагноза НБ составляет 5 мес (максимально — до 12 мес) [7]. Прогноз для пациентов с НБ с первичной СД оценивается как благоприятный [7].

Вторичная СД отмечается на фоне проведения ПХТ или терапии 13-цис-РК в группе пациентов промежуточного и высокого риска. Гистологическое исследование в дебюте заболевания чаще показывает низкодифференцированный подтип НБ [7]. В основе развития вторичной СД лежит дифференцировка опухолевых клеток на фоне проводимого специфического лечения, сопровождающаяся повышением экспрессии опухолевыми клетками ВИП. Следует отметить, что первоначальная гипотеза о формировании диарейного синдрома в результате выброса большого количества ВИП после инициации ПХТ не подтвердилась, поскольку в ряде случаев диарея развивается гораздо позднее по ходу лечения. В исследовании французских авторов, куда были включены 6 пациентов с вторичной диареей, в 4 случаях нарушение стула было отмечено в течение первого месяца от начала терапии, однако в 2 других наблюдениях — через 5 и 9 мес. У последнего пациента ПНС сформировался на фоне дифференцировочной терапии 13-цис-РК. У больных, которым

проводилось гистологическое исследование в дебюте заболевания и после выполнения отсроченного оперативного вмешательства, признаки дифференцировки опухоли наблюдались в 3 из 4 случаев.

У описанных нами пациенток было отмечено развитие как вторичной (случай № 1), так и первичной (случай № 2) СД. В 1-м случае формирование диарейного синдрома наблюдалось у ребенка, стратифицированного в группу промежуточного риска. Тяжесть диареи нарастала по мере проведения ПХТ и, по-видимому, коррелировала с увеличением дифференцировки опухолевых клеток, что подтвердилось результатами гистологического исследования ткани опухоли после отсроченного хирургического вмешательства. Во 2-м случае нарушение стула рассматривалось как первичная СД, при этом для постановки корректного диагноза потребовалось 5 мес.

Клиническая картина у пациентов с гиперпродукцией ВИП характеризуется развитием выраженного метеоризма, присоединением водянистой диареи, развитием лабораторных изменений (гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия — в порядке убывания частоты встречаемости), увеличением размеров живота, потерей массы тела.

Диагноз СД, обусловленной гиперпродукцией ВИП, может быть у пациента с установленным диагнозом НБ и выраженной СД, предшествовавшей диагнозу НБ, при исключении других функциональных и инфекционных причин диареи.

Наибольшие трудности, как в описанном нами случае № 1, представляет диагностика вторичной гиперсекреции ВИП. Однако в данном наблюдении исключение других причин диареи должно наводить на мысль о паранеопластической природе процесса.

В литературе описаны методики оценки уровня ВИП в сыворотке крови, а также проведение иммуногистохимического исследования на ткани опухоли с использованием моноклональных антител к ВИП, что позволяет подтвердить диагноз [7, 13]. В нашем случае данные методики были недоступны, в связи с чем диагноз был установлен на основании клинических данных.

Симптоматическая терапия и применение соматостатина не оказывают выраженного терапевтического эффекта. Терапия соматостатином при СД у детей с НБ продемонстрировала низкую эффективность [7, 14] в отличие от ВИП-секретирующих опухолей у взрослых, у которых показано значительное уменьшение проявлений СД и возможность уменьшения размеров опухоли при его применении [15]. Одним из объяснений данного феномена являются чрезвычайно высокие значения ВИП в сыворотке крови у детей с НБ и СД, которые даже при их некотором снижении на фоне терапии соматостатином не приводят к снижению концентраций ВИП ниже пороговых для формирования диарейного синдрома [14]. Попытка применения октреотида, синтетического аналога соматостатина, в описанном нами случае № 2 также не привела к значимому улучшению со стороны диарейного синдрома.

Основным методом лечения СД при НБ является хирургическое вмешательство [7]. В описанных нами 2 клинических случаях выполненное хирургическое вмешательство привело к молниеносному купированию диарейного синдрома. Наиболее сложную для лечения группу представляют пациенты с местно-распространенными формами заболевания, у которых отмечаются факторы риска при визуализации (Image Defined Risk Factors, IDRF). В случае наличия IDRF рекомендуется проведение циторедуктивной операции, поскольку уменьшение массы опухоли может привести к снижению уровня ВИП в сыворотке крови и купированию диарейного синдрома [16].

Кроме этого, в литературе отмечаются единичные сообщения о положительном влиянии на выраженность диарейного синдрома глюкокортикостероидов [16].

Следует отметить, что прогноз в группе пациентов с СД и НБ в целом благоприятный [7]. Общая выживаемость в группе из 22 больных с указанным син-

дромом превышала 80 % и была закономерно выше у пациентов с первичным синдромом.

Выводы

Представленные клинические случаи демонстрируют достаточно редкий ПНС при НБ, проявляющийся СД, выраженными электролитными нарушениями, диагностированный в дебюте заболевания и на этапе проведения ПХТ.

Длительная СД у ребенка раннего возраста является показанием к проведению скрининга на нейрогенную опухоль.

Развитие СД на фоне терапии НБ требует исключения гиперсекреции ВИП.

Учитывая отсутствие эффекта от антисекреторной терапии у детей с НБ и описанным выше ПНС, единственным куративным методом лечения является хирургическое удаление опухоли. В случае наличия хирургических IDRF должна быть предпринята попытка выполнения циторедуктивной операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L. Jr, Bunin G.R., eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Геворков А.Р. Паранеопластические синдромы. В кн.: Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. С. 547–570. [Gevorkov A.R. Paraneoplastic syndromes. In: *Oncology: National guidelines*. Edited by V.I. Chissov, M.I. Davydov. M.: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 547–570. (In Russ.).]
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опосклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;1(1):62–9. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-1-62-69. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Malevich O.B., Varfolomeeva S.R. Opsoclonus-myoclonus syndrome and neuroblastoma (a review of literature). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2014;1(1):62–9. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-1-62-69. (In Russ.).]
- Qureshi S.S., Bhagat M., Anam J., Vora T. Aggressive cervical neuroblastoma with a rare paraneoplastic syndrome: A therapeutic dilemma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2016;21(4):181–3. doi: 10.4103/0971-9261.186548.
- Bourdeaut F., de Carli E., Timsit S., Coze C., Chastagner P., Sarnacki S., Delattre O., Peuchmaur M., Rubie H., Michon J.; Neuroblastoma Committee of the Société Française des Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent. VIP Hypersecretion as Primary or Secondary Syndrome in Neuroblastoma: A Retrospective Study by the Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):585–90. doi: 10.1002/pbc.21912.
- Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E., Ramakrishna B.S., Goh K., Thomson A., Khan A.G., Krabshuis J., LeMair A. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2012. [Electronic resource]: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf> (appeal date 20.09.2018).
- Verner J.V., Morrison A.B. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhoea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25:374–80. PMID: 13571250.
- Green M., Cooke R.E., Lattanzi W. Occurrence of chronic diarrhea in three patients with ganglioneuromas. *Pediatrics* 1959;23(5):951–5. PMID: 13645132.
- Balemba O.B., Grondahl M.L., Mbassa G.K., Semuguruka W.D., Hay-Smith A., Skadhauge E., Dantzer V. The organization of the enteric nervous system in the submucous and mucous layers of the small intestine of the pig studied by VIP and neurofilament protein immunohistochemistry. *J Anat* 1998;192(Pt 2):257–67. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19220257.x.
- Pincus D.W., DiCicco-Bloom E.M., Black I.B. Vasoactive intestinal peptide regulates mitosis, differentiation and survival of cultured sympathetic neuroblasts. *Nature* 1990;343(6258):564–7. doi: 10.1038/343564a0.
- Tiedemann K., Long R.G., Pritchard J., Bloom S.R. Plasma vasoactive intestinal polypeptide and other regulatory peptides in children with neurogenic tumours. *Eur J Pediatr* 1981;137(2):147–50. PMID: 7308225.
- Tiedemann K., Pritchard J., Long R., Bloom S.R. Intractable diarrhea in a patient with vasoactive intestinal peptide-secreting neuroblastoma. Attempted control by somatostatin. *Eur J Pediatr* 1981;137(2):217–9. PMID: 6118274.
- Adam N., Lim S.S., Ananda V., Chan S.P. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Med J* 2010;51(7):e129–32. PMID: 20730389.
- Kabalan P., Gifford A.J., Ziegler D.S. Unresectable VIP-secreting neuroblastoma: Efficacy of debulking and steroids for symptom control. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(12):e27358. doi: 10.1002/pbc.27358.

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 мочеполовой 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.



Марина Евгеньевна Аксенова – врач-нефролог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, в 1992 г. окончила Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия», проходила обучение по специальности «нефрология» в Университетских клиниках (Падуа, 1994; Болонья, 1999), клинике Bambino Gesù (Рим, 1997, 2002); является членом обществ педиатров-нефрологов России (ТОДН) и Европы (ESPN), членом Международной ассоциации педиатров-нефрологов (IPNA) и Европейской ассоциации нефрологов (ERA). М.Е. Аксенова – автор ряда научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях. Марина Евгеньевна имеет высшую квалификационную категорию по специальности «нефрология».

«Дети, получавшие лечение по поводу онкологических заболеваний, имеют риск снижения функции почек и формирования артериальной гипертензии с течением времени; особенно это относится к пациентам с единственной почкой, детям с острой почечной недостаточностью на фоне химиотерапии и больным, получившим лучевую терапию на область живота и поясницы. Мы очень надеемся, что представленные рекомендации будут полезны всем пациентам, перенесшим онкологические заболевания в детском возрасте, их родителям и врачам разных специальностей».

Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны мочеполовой системы (отсроченное влияние противоопухолевой терапии на органы мочеполовой системы)*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, М.Е. Аксенова

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

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием мочеполовой системы (МПС) 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 почек, лечение и профилактика. Отдельно проанализировано воздействие различных видов противоопухолевой терапии (химиолучевой) на МПС. Даны рекомендации по определению групп риска, физической нагрузке и рекомендуемым действиям.

Ключевые слова: мочеполовая система, дети, злокачественное новообразование, сердце, профилактика

Late effects of antitumor treatment from genitourinary system (delayed influence of antitumor treatment on the organs of the genitourinary system)*

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

This article is devoted to the analysis of problems associated with the state of the genitourinary system (GUS) 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 in the kidneys, treatment and prevention are described. Separately, the effects of various types of anticancer therapy (chemoradiotherapy) on GUS were analyzed. Recommendations are given on the definition of risk groups, physical activity and recommended actions.

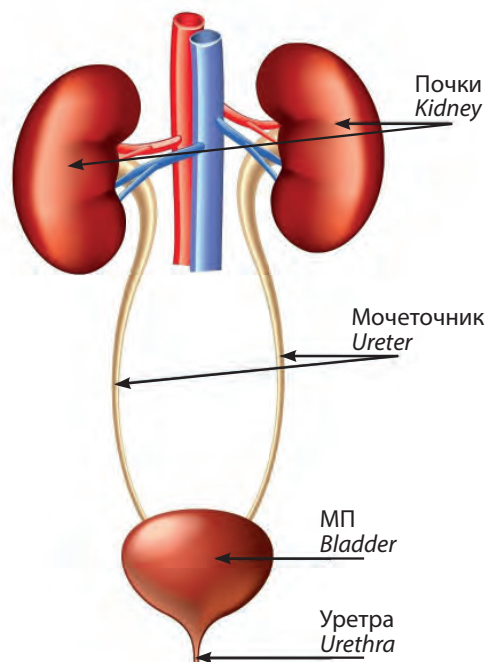
Key words: urinary system, children, malignant neoplasm, heart, prevention

Здоровье мочевого пузыря после лечения злокачественного новообразования в детском возрасте

Некоторые виды онкологических заболеваний и некоторые методы их лечения могут стать причиной повреждения здоровых тканей мочевого пузыря (МП). Информация, содержащаяся в этой статье, поможет вам распознать признаки и симптомы поражения МП, которые могут возникнуть после химио- (ХТ) или лучевой (ЛТ) терапии злокачественного новообразования (ЗНО), полученных в детском возрасте.

Что такое мочевой пузырь?

МП — это полый орган, в котором хранится моча. Располагается он в малом тазу (низ живота) сразу за лобковой костью. Две почки фильтруют кровь и вырабатывают мочу, которая затем спускается по мочеточнику в МП на хранение. Моча выводится из МП по каналу — уретре. У женщин уретра короче, а ее наружное отверстие открывается в преддверие влагалища между клитором и входом во влагалище. У мужчин уретра проходит через предстательную железу и половой член и открывается на головке полового члена.



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

Основные причины возникновения возможных проблем с мочевым пузырем

- ХТ с применением циклофосфида и/или ифосфида;

- ЛТ на область малого таза.

Какие типы проблем с мочевым пузырем могут возникнуть?

- кровотечение из МП (геморрагический цистит);
- рубцевание (фиброз) МП;
- рак МП (РМП).

Что такое геморрагический цистит?

Геморрагический цистит — это состояние, при котором происходит раздражение стенки МП с появлением сгустков крови в моче.

Основные симптомы геморрагического цистита

Цвет мочи может варьироваться от бледно-розового до грязно-коричневого или ярко-красного. Некоторые люди могут чувствовать, что им срочно нужно помочиться или же что они не могут полностью опорожнить МП, но при этом боли, как правило, отсутствуют. Геморрагический цистит может наблюдаться на протяжении нескольких месяцев или лет после завершения терапии.

Как диагностируется геморрагический цистит?

Как правило, первым симптомом заболевания может служить наличие крови в моче. Иногда количество крови в моче настолько мало, что обнаруживается только при проведении общего анализа мочи (лабораторное исследование). При обнаружении крови в моче для подтверждения или исключения инфекции проводят бактериологическое исследование мочи (посев).

Что делать, если мне поставили диагноз «геморрагический цистит»?

Обычно рекомендуется пить больше жидкости, чтобы «промыть» МП. Не употребляйте чай, кофе, газированные напитки типа кока-колы и прочие напитки, содержащие кофеин, так как они могут усугубить внезапные позывы к мочеиспусканию. Если у вас проблемы с почками или сердцем, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем начинать увеличивать количество потребляемой жидкости.

Когда я должен прийти на прием к своему лечащему врачу?

Свяжитесь со своим лечащим врачом, как только заметите кровь в моче. Вы должны также сообщать врачу о появлении любых симптомов: лихорадка, боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание, или частые позывы к мочеиспусканию, а также неспособность дотерпеть до туалета, потому что это общие симптомы инфекции мочевыводящих путей или прочих проблем с МП.

Что такое фиброз мочевого пузыря?

Фиброз МП — образование рубцовой ткани в МП. При ее постепенном нарастании может произойти утолщение стенок МП. Когда это происходит, давление внутри МП увеличивается. Это может сказаться

на способности МП удерживать и выводить мочу. Со временем эти изменения могут привести к необратимым изменениям в почках.

Каковы симптомы фиброза мочевого пузыря?

К основным симптомам фиброза МП относятся: затруднение опорожнения МП, непроизвольное вытекание мочи или наличие крови в моче. Иногда фиброз МП может протекать бессимптомно.

Как диагностируется фиброз мочевого пузыря?

Ультразвуковое исследование МП может показать утолщение его стенок. Уролог может также провести цистоскопию — диагностическую процедуру, которая позволяет рассмотреть МП с помощью введенной в мочевыводящие пути тонкой трубки с лампочкой на конце (цистоскоп).

Что мне делать, если я думаю, что у меня фиброз мочевого пузыря?

Если вы находитесь в группе риска по развитию фиброза МП и у вас есть симптомы, описанные выше, вы должны записаться на прием к врачу-урологу.

Когда я должен прийти на прием к своему лечащему врачу?

Свяжитесь со своим лечащим врачом сразу же, как обнаружите у себя такие симптомы фиброза МП, как затруднение опорожнения МП, непроизвольное вытекание мочи или наличие крови в моче.

Какие другие проблемы с мочевым пузырем могут возникнуть после перенесенного онкологического заболевания в детстве?

РМП — это злокачественная опухоль, которая развивается в МП у людей, которые прошли курс лечения с применением циклофосфида или получили ЛТ на область МП. Это редкий тип вторичного рака, развивающегося после лечения онкологического заболевания в детском возрасте.

Каковы симптомы рака мочевого пузыря?

Наиболее распространенным симптомом является наличие крови в моче. Могут также возникать срочные и частые позывы к мочеиспусканию. На поздних стадиях наблюдается боль в области малого таза, за МП, в области половых органов или в костях малого таза.

Как диагностируется рак мочевого пузыря?

Диагноз обычно ставится после проведения цистоскопии с забором тканей МП на биопсию. Иногда диагноз может быть поставлен при выявлении раковых клеток в моче.

Что мне делать, если я думаю, что у меня рак мочевого пузыря?

Если у вас появились симптомы, указанные выше, проконсультируйтесь у врача-уролога, обязательно предупредив его о том, что вы перенесли ЗНО в детском возрасте и получали такие препараты, как циклофосфамид/ифосфамид и/или ЛТ на область малого таза.

Здоровье почек после лечения злокачественного заболевания в детском возрасте

Почки — жизненно важные органы, ответственные за выведение продуктов метаболизма — «шлаков», что важно для поддержания химического баланса крови, нормального кровяного давления, а также стимулирования производства красных кровяных клеток. Лечение ЗНО в детстве сопряжено с риском повреждения почек. Важно понимать, как функционируют почки, чтобы поддерживать их здоровье.

Как функционируют почки?

Почки — парный бобовидный орган, каждая почка имеет размер примерно с кулак; располагается сразу под грудной клеткой примерно посередине спины. Ежедневно почки фильтруют около 230 л крови, способствуя выведению вредных шлаков и избытка воды, и насыщению крови жизненно важными элементами (кальций, натрий и калий). Фильтрация крови в почках происходит с помощью множества почечных телец и канальцев (нефронов). Каждая почка имеет около миллиона нефронов. После фильтрации крови в нефронах лишняя вода и продукты жизнедеятельности преобразуются в мочу. Моча вытекает из почек в МП через специальные каналы, называемые мочеточниками. В МП моча накапливается и хранится там до тех пор, пока он не будет заполнен полностью, после чего она выводится через мочеиспускательный канал.

Как измеряется функция почек?

Функция почек измеряется в процентах. На 2 нормальные почки приходится 100 % их функций. Одна почка обеспечивает функциональность на 50 %. Можно вести нормальную жизнь с одной почкой при условии, что она абсолютно здорова. Когда функция почек снижается менее 50 % от нормы, существенно повышается риск возникновения проблем со здоровьем. Серьезные проблемы со здоровьем возникают, когда функция почек падает ниже 20 %. Если функция почек падает до 15 % или ниже, требуется диализ или трансплантация почек.

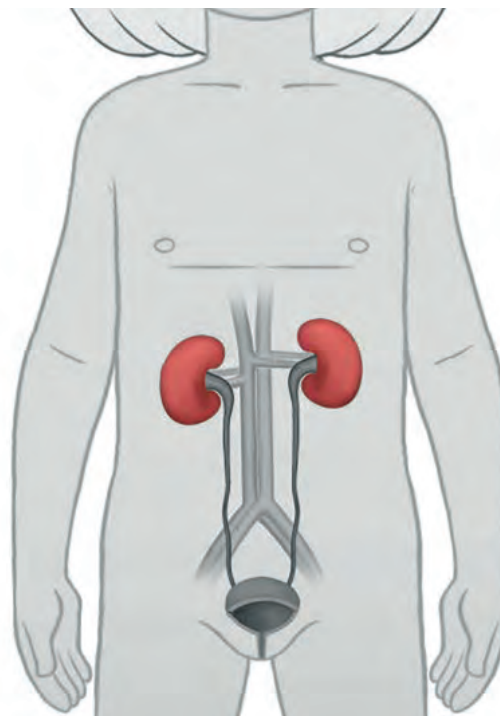
Какие методы лечения злокачественных новообразований могут вызвать проблемы с почками?

Определенные процедуры, применяемые для борьбы со ЗНО, могут вызывать проблемы с почками. Существуют также и другие факторы, которые могут повысить риск нарушения их функции. Если у вас присутствует любой из следующих факторов риска, следует проявлять особую осторожность, чтобы сохранить ваши почки здоровыми:

- ЛТ на область почек (поясничная или боковая и подвздошная область живота);
- ЛТ на область брюшной полости;
- Тотальное облучение тела.

Некоторые лекарственные препараты, которые могут привести к повреждению почек:

- препараты платины (цисплатин, карбоплатин);
- метотрексат;
- ифосфамид;



- некоторые антибактериальные и противогрибковые препараты, используемые для лечения инфекций, например аминогликозиды и амфотерицин;
- некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения болезней с протеканием реакций «трансплантат против хозяина», например циклоспорин и такролимус.

К другим факторам риска, которые могут повысить вероятность возникновения проблем с почками, относятся:

- нефрэктомия (хирургическое удаление почки) — см. соответствующий раздел «Поддержание здоровья одной почки»;
- заболевания, которые могут повлиять на здоровье почек, например высокое кровяное давление, диабет или опухоли почек;
- проблемы мочевыводящих путей в анамнезе, например частые инфекции мочевыводящих путей, обратный ток мочи из МП в почку (рефлюкс) или другие болезни мочеполовой системы (МПС);
- цистэктомия (удаление МП) увеличивает риск хронической инфекции мочевыводящих путей и возникновение прочих проблем с почками.

Каковы признаки и симптомы проблем с почками?

- отеки, особенно отеки ног и лодыжек (отечность);
- низкий уровень гемоглобина (анемия);
- высокое кровяное давление (гипертензия);
- у людей, у которых наблюдаются признаки серьезных проблем с почками, — отеки, низкий уровень эритроцитов в крови и гипертензия — могут отмечаться и другие симптомы, включая усталость, тошноту, рвоту, сонливость, кожный зуд или головные боли.

Какие дополнительные превентивные меры рекомендуется применять?

1. Прохождение медосмотра, по крайней мере, 1 раз в год. В него в обязательном порядке должны входить измерение кровяного давления и общий анализ мочи.

2. Анализ крови для определения функции почек (азот мочевины крови (АМК) и креатинин) и уровень электролитов (соли и минералы) не позднее, чем через 2 года после завершения лечения ЗНО. При обнаружении выше обозначенных проблем следуйте рекомендациям вашего лечащего врача. Людям с низким уровнем солей и минералов в крови, возможно, потребуется принимать витамины (по назначению врача). Это может быть важно для здоровья в долгосрочной перспективе. Например, стойко низкий уровень магния в крови может привести к проблемам с сердцем.

3. Если вам была проведена цистэктомия (удаление МП), следует также проходить обследование у врача-уролога (специалиста по проблемам с мочевыводящими путями) как минимум 1 раз в год.

Что я могу сделать, чтобы поддерживать свои почки здоровыми?

- Пейте много воды, особенно при занятиях спортом, а также при нахождении на солнце и в жаркую погоду.

- Немедленно свяжитесь со своим лечащим врачом, если у вас есть симптомы инфекции мочевыводящих путей (жжение при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию или желание срочно помочиться).

- Используйте нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с осторожностью. К НПВП относятся болеутоляющие или жаропонижающие препараты (отпускаемые без рецепта и по рецепту врача), содержащие в своем составе аспирин, ибупрофен, ацетаминофен или напроксен. Эти препараты, как известно, могут привести к повреждению почек (анальгетическая нефропатия), особенно при передозировке или если смешать 2 или более из этих препаратов с кофеином или кодеином и принимать их в течение длительного времени. Если вам необходимо принимать болеутоляющие лекарственные препараты в течение длительного времени, следует обсудить альтернативные варианты с вашим лечащим врачом и выбрать лекарства, которые безвредны для здоровья ваших почек.

Нейрогенный мочевой пузырь после лечения злокачественного заболевания в детстве

Некоторые виды ЗНО и некоторые методы их лечения могут стать причиной повреждения здоровых тканей МП. Информация, содержащаяся в этой статье, поможет вам распознать признаки и симптомы нейрогенного МП.

Что такое нейрогенный мочевой пузырь?

Нейрогенный МП — дисфункция МП, обуслов-

ленная врожденной или приобретенной патологией участков нервной системы, отвечающих за способность правильного наполнения мочой, хранения и опорожнения МП. Нарушение функции МП может привести к его недостаточной активности (без полного опорожнения) или чрезмерной активности (слишком частое или быстрое мочеиспускание). У людей с нейрогенным МП риск развития инфекций мочевых путей и поражения почек намного выше, чем у здоровых.

Каковы симптомы нейрогенного мочевого пузыря?

Может возникать внезапное желание помочиться, или необходимость мочиться слишком часто. Также во время мочеиспускания моча может выделяться каплями, и для того, чтобы освободить МП, приходится тужиться, или же могут возникать сложности в связи с невозможностью освободить МП.

Кто находится в группе риска развития нейрогенного мочевого пузыря?

Люди, у которых были опухоли МП, проблемы с простатой, органами малого таза или позвоночником подвержены риску развития нейрогенного МП. Кроме того, люди, которые подвергались хирургическому вмешательству или ЛТ в этой области, также находятся в группе риска.

Как диагностируется нейрогенный мочевой пузырь?

Если вы подозреваете у себя нейрогенный МП, то вам необходимо обратиться за консультацией к врачу-урологу. Он проведет ряд специальных тестов, чтобы определить, насколько эффективно МП справляется со своими основными функциями — хранением мочи и мочеиспусканием, в частности, он назначает такие исследования, как цистоуретрограмма во время мочеиспускания или цистотометрия МП.

Что мне делать, если у меня диагностировали нейрогенный мочевой пузырь?

Лечение нейрогенного МП проводится с учетом ваших индивидуальных особенностей. Назначение лекарственных препаратов целесообразно для гиперактивного МП или МП, у которого нарушена функция удержания мочи. Проведение операции по увеличению размера МП может быть необходимо, если лекарственная терапия не принесла нужного результата.

Отведение мочи посредством введения небольшой чистой трубки (катетера) в мочеиспускательный канал несколько раз в день (периодическая катетеризация) может потребоваться, если ваш МП не опорожняется полностью. Это помогает предотвратить повышение давления в МП, которое нарушает отток мочи из мочеточников и почек.

Когда я должен обратиться к своему лечащему врачу?

Обратитесь к своему лечащему врачу, если вы встаете в туалет в ночное время суток чаще обычного, если у вас происходит непроизвольное мочеиспускание, при наличии лихорадки или боли, или при обнаружении крови в моче.

Поддержание здоровья одной почки

Почки — жизненно важные органы, ответственные за выведение продуктов метаболизма («шлаков»), что важно для поддержания химического баланса крови, обеспечения нормального кровяного давления, а также стимулирования производства красных кровяных клеток. Лечение ЗНО в детском возрасте иногда требует удаления одной почки (нефрэктомия). Хотя вы можете жить обычной жизнью и с одной почкой, важно принять меры, чтобы защитить оставшуюся почку для того, чтобы поддерживать ее здоровье как можно дольше.

Какие дополнительные превентивные меры рекомендуется применять?

- Прохождение медосмотра, по крайней мере, 1 раз в год. В него в обязательном порядке должны входить: измерение кровяного давления и общий анализ мочи.
- Также назначается анализ крови для определения функции почек (АМК и креатинин) и уровень электролитов (соли и минералы) не позднее, чем через 2 года после завершения лечения ЗНО. При обнаружении выше обозначенных проблем, следуйте рекомендациям вашего лечащего врача.
- Если у вас высокое кровяное давление, белок в моче или другие признаки ухудшения здоровья почек, вам необходимо пройти обследование у врача-нефролога (специалист по заболеванию почек).

Что я могу сделать, чтобы поддерживать здоровье единственной почки?

- Пейте много воды, особенно при занятиях спортом, а также при нахождении на солнце и в жаркую погоду.
- Немедленно свяжитесь со своим лечащим врачом, если у вас есть симптомы инфекции мочевыводящих путей (жжение при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию или желание срочно помочиться).
- Перед тем, как начинать принимать какие-либо новые лекарственные препараты (отпускаемые по/без рецепта или биологически активные добавки), обратитесь к своему лечащему врачу. Убедитесь, что он осведомлен о том, что у вас одна почка.
- Используйте НПВП с осторожностью. К ним относятся болеутоляющие или жаропонижающие препараты (отпускаемые без рецепта и по рецепту врача), имеющие в своем составе аспирин, ибупрофен, ацетаминофен или напроксен. Эти препараты, как известно, могут привести к повреждению почек (анальгетическая нефропатия), особенно при передозировке или если смешать 2 или более из этих препаратов с кофеином или кодеином и принимать их в течение длительного периода времени. Если вам необходимо принимать болеутоляющие лекарственные препараты в течение длительного времени, следует обсудить альтернативные варианты с вашим лечащим врачом и выбрать лекарства, которые безвредны для ваших почек.
- Физическая активность, включая спорт, необходима для поддержания вашего здоровья. Травмы почек

в спорте редки, но могут привести к осложнениям. В целом большинство видов физической активности представляет незначительную опасность для почек, повышение физической активности рекомендуется для поддержания общего состояния здоровья. Проконсультируйтесь со своим лечащим врачом, чтобы вы могли принять решение о том, следует и можно ли вам заниматься спортом.

- Серьезные травмы почек редки. Они обычно возникают вследствие дорожно-транспортных происшествий (ДТП), при езде на внедорожниках и при падении. Для защиты вашей единственной почки всегда пристегивайтесь ремнем безопасности при езде на автомобиле. Ремень следует носить на бедрах, не на талии. Если вы попали в ДТП и у вас есть подозрения на повреждение почки, немедленно обратитесь к врачу.

Существуют ли какие-либо другие факторы риска для возникновения проблем с почками?

Определенные процедуры, применяемые для борьбы со ЗНО в детском возрасте, могут иногда вызывать проблемы с почками. К ним относятся: облучение почек, ХТ, которая может повлиять на функцию почки (применение цисплатина, карбоплатина, метотрексата и/или ифосфамида), или лекарственная терапия (некоторые антибиотики или лекарственные препараты, используемые для лечения заболеваний с протеканием реакции «трансплантат против хозяина»). Кроме того, к другим факторам риска, которые могут увеличить вероятность повреждения почек, относятся такие медицинские проблемы, как высокое кровяное давление или диабет, заболевания МПС, например частые инфекционные заболевания МПС или обратный заброс мочи в почку из МП (рефлюкс) или удаление МП (цистэктомия). Если у вас есть любой из этих факторов риска, пожалуйста, прочитайте выше соответствующий раздел «Здоровье почек после лечения злокачественного заболевания в детском возрасте».

Цистэктомия и злокачественное заболевание в детстве

Информация, содержащаяся в этой статье, поможет вам распознать признаки и симптомы поражения МП, которые могут возникнуть после лечения ЗНО в детстве с применением цистэктомии.

Что такое цистэктомия?

Цистэктомия — это операция по удалению МП.

Кому нужна цистэктомия?

Цистэктомия в период лечения ЗНО в детском возрасте проводится у 2 групп пациентов, излеченных от злокачественного заболевания. В 1-ю группу входят пациенты, перенесшие цистэктомию в детстве в рамках лечения ЗНО. Проведение цистэктомии иногда требуется для успешного лечения рабдомиосаркомы МП и рака предстательной железы, саркомы Юинга, сарком и других заболеваний области малого таза. Во 2-ю группу входят больные, которым требуется проведение цистэктомии ввиду осложнений в ходе лечения ЗНО, в частно-

сти при геморрагическом цистите (кровотечении) или фиброзе МП (образовании рубцовой ткани).

Как моча выводится из организма после проведения цистэктомии?

После удаления МП создаются новые пути выведения мочи из организма. Моча выводится из почек, этот процесс называется отведением мочи. Существуют 3 основных вида отведения мочи, основанные на том, что моча вытекает спонтанно (недержание мочи) или накапливается (постоянное отведение мочи).

При недержании мочи, как правило, задействуется петля тонкой кишки, которая отделена от остальной части кишечника, она называется уростомой, или участок подвздошной кишки, используемый для создания искусственного МП. Участок подвздошной кишки, используемый для создания искусственного МП, соединяется с наружной частью брюшной полости посредством отверстия, которое называют стомой. Изнутри мочеточники выводят через специальный канал, который затем служит в качестве отвода мочи напрямую через стому.

Существует 2 типа постоянного отведения мочи. Первый — это постоянное отведение мочи через кожу. Искусственный МП создается из тканей кишечника и размещается в брюшной полости в передней части почки. Мочеточники затем подводятся к этой кишечной сумке. Аппендикс или другой короткий участок тонкой кишки используются для создания расширения этой сумки с выводом отверстия для отвода мочи через брюшную стенку на поверхность кожи, чаще в области вокруг пупка. Это отверстие и называется стомой. Такая конструкция предотвращает возврат мочи обратно в почки (рефлюкс) или позволяет выливаться моче прямо на кожу. Моча накапливается в искусственном МП и удаляется несколько раз в день путем введения катетера (трубки) в стому.

Второй тип отведения мочи осуществляется путем создания нового МП из кишечника — ортотопическая кишечная пластика МП. Искусственный МП направляется непосредственно в уретру. Некоторые люди с искусственным МП могут помочиться естественным образом, в то время как другим, возможно, понадобится катетер, чтобы освободить МП.

Какие проблемы могут возникнуть после цистэктомии?

У людей, которые имеют участок подвздошной кишки, используемый для создания искусственного МП, или мешок, направленный в подвздошный канал, может наблюдаться подтекание мочи в области вокруг стомы. Это может привести к раздражению кожи и развитию инфекции. Возможно формирование рубцовой ткани (стеноз) в области вокруг уретры или канала, что нарушает отток мочи из почки. Также может произойти рефлюкс мочи в почки, что

увеличивает риск инфицирования мочевых путей или предрасполагает к развитию мочекаменной болезни.

После создания искусственного МП может возникнуть недержание мочи или неспособность контролировать ее выведение. Людям с такой проблемой может помочь тренировка мышц малого таза для того, чтобы эффективно контролировать мочеиспускание. Если наблюдается постоянное подтекание мочи, то решение о лечении может быть принято после проведения проверки искусственного МП и уретры под нагрузкой.

Оперативное вмешательство с формированием МП из тканей тонкой кишки иногда приводит к повышению уровня химических веществ и липидов в крови. Такие осложнения могут вызвать диарейный синдром, привести к развитию мочекаменной болезни и/или снижению уровня витамина B_{12} в организме.

Цистэктомия может также увеличить риск сексуальной дисфункции как у мужчин, так и у женщин. Для лечения этих осложнений могут использоваться хирургическое вмешательство и лекарственная терапия.

Что мне делать, если возникли осложнения после цистэктомии?

Если вам была проведена цистэктомия, рекомендуется наблюдение у врача-уролога на протяжении всей жизни. Медсестра может помочь с установкой необходимого оборудования и использованием дополнительных аксессуаров, проконсультировать по средствам ухода за кожей. Также к ней можно обратиться с любыми проблемами с катетеризацией.

Какие меры контроля рекомендуется соблюдать?

Если вам была проведена подвздошная энтеростопластика (хирургия МП с использованием части тонкой кишки), вам необходимо ежегодно сдавать анализ крови, чтобы проверять уровень витамина B_{12} в течение 5 лет после проведения операции на МП.

Когда я должен обратиться к своему лечащему врачу?

Обратитесь к своему врачу, если у вас появились лихорадочное состояние, боль в средней части спины или в боку, кровь в моче или сильное раздражение кожи. Если вы выполняете катетеризацию самостоятельно и испытываете определенные трудности с введением катетера, вам необходима срочная медицинская помощь. Это осложнение может означать разрыв или возможный разрыв сумки при ее неправильном опорожнении, что может привести к серьезной инфекции вследствие оттока мочи в брюшную полость или область малого таза. Если вы перенесли цистэктомию, незамедлительно обратитесь к лечащему врачу, если у вас началась рвота или возникла боль в животе. Эти симптомы могут указывать на непроходимость кишечника (закупорку) ввиду наличия рубцовой ткани.

XIII Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество»

16–17 сентября 2018 г. состоялся XIII Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины, который был организован Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины. Традиционно на мероприятии широко освещались вопросы детской гематологии-онкологии и иммунологии. Кроме того, в рамках сессии по вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) состоялся доклад по теме «ВРТ и неонатальная онкология».



Лекторы сессии по неонатальной онкологии (слева направо: Д.Ю. Качанов, А.В. Петрушин, С.Р. Талыпов, Г.М. Муфтахова, Т.В. Шаманская, И.Г. Хамин, Е.В. Феоктистова)

Lecturers of the session on neonatal oncology (from left to right: D.Yu. Kachanov, A.V. Petrushin, S.R. Talypov, G.M. Muftakhova, T.V. Shamanskaya, I.G. Khamin, E.V. Feoktistova)

XII Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «ТГСК, генная и клеточная терапия»

XII Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой (состоялся 20–22 сентября 2018 г. в Санкт-Петербурге) традиционно привлёк большое внимание специалистов в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). 22 сентября прошли сессии, посвященные ТГСК

у детей. В рамках дня педиатрии на симпозиуме состоялись выступления лидеров детской гематологии-онкологии стран СНГ — А.А. Масчана, О.В. Алейниковой, М.А. Масчана и других ведущих специалистов.



Участники симпозиума

Symposium participants

Заседание по вопросам оказания помощи детям с онкологическими заболеваниями в рамках Генеральной ассамблеи ООН

28 сентября 2018 г. в штаб-квартире ООН (г. Нью-Йорк, США) состоялось заседание в рамках Генеральной ассамблеи организации по вопросам детской онкологии. Соорганизатором мероприятия выступили Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды (Мемфис, США), представительства Узбекистана, России и ряда других стран при ООН.

Россию представляли заместитель министра здравоохранения РФ Е.Г. Камкин, А.Г. Румянцев, С.Р. Варфоломеева и К.И. Киргизов. В своей речи в рамках мероприятия Евгений Геннадьевич Камкин рассказал о вкладе Александра Григорьевича Румянцева в становление детской гематологии-онкологии в России и определил основные приоритеты в развитии данного направления. Впервые тема детской гематологии-онкологии была поднята на столь высоком политическом и экономическом уровне.



Президент НОДГО А.Г. Румянцев на полях Ассамблеи с президентом Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды Дж. Даунингом (слева) и помощником генерального директора ВОЗ по неинфекционным заболеваниям С.В. Аксельрод (справа)

President NSPHO A.G. Rumyantsev in the fields of the Assembly with the President of the St. Jude Children's Research Hospital J.R. Downing (left) and WHO Assistant Director-General for Noncommunicable Diseases S.V. Axelrod (right)

VII Международный симпозиум по солидным опухолям у детей

28–29 сентября 2018 г. в Тюбингене (Германия) состоялся VII Международный симпозиум по солидным опухолям у детей, посвященный саркомам мягких тканей. Впервые на форуме были представлены доклады в области эмбриональных опухолей от

коллег из Российской Федерации — Д.Ю. Качанова, С.Р. Талыпова, А.М. Сулеймановой, Т.В. Сергеевой, М.В. Телешовой. Подробнее о мероприятии читайте в нашей новой рубрике «Новости науки».

Всемирный противораковый конгресс

В Куала-Лумпуре (Малайзия) 1–4 октября 2018 г. состоялся Всемирный противораковый конгресс (WCC), организованный Международным союзом по борьбе с раком (UICC). НОДГО является членом UICC с 2015 г. Основная тема WCC — оптимизация подходов к диагностике, лечению и реабилитации взрослых и детей со злокачественными новообразованиями. Отметим, что на конгрессе состоялись 2 устных выступления от лица НОДГО и партнерских организаций о подготовке Национального плана по борьбе с онкологическими заболеваниями у детей и работе группы экспертов стран СНГ по лечению детских онкологических заболеваний. Доклады представил ответственный секретарь К.И. Киргизов.



Участники сессии, на которой был представлен опыт группы экспертов в области детской онкологии стран Евразии

Participants of the session, where the experience of a group of experts in the field of pediatric oncology of Eurasia countries was presented

III Международная школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей у детей

9–10 ноября 2018 г. в Москве состоялась III Международная школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей, а также первая встреча мультицентровой группы по диагностике и лечению нейробластомы. Мероприятие было организовано НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при участии ведущих федеральных центров, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями.

В рамках первого дня Школы в работе принимали участие ведущие зарубежные эксперты — проф. В. Пападакис (Греция) и проф. Х. Лодде (Германия), которые отметили большой прогресс детской онкологии и гематологии в России.

Во 2-й день Школы обсуждался вопрос лечения детей с гепатобластомой — опухолью, успех в лечении которой определяется во многом слаженной работой врачей-детских онкологов-гематологов, хирургов и диагностов. Гостем 2-го дня стал проф. С. Сакамото (Япония).

Школа является и примером пациентоориентированности, ведь в ее рамках уже в 3-й раз проходит кон-

ференция группы, в которой состоят родители детей с диагнозом «нейробластома», где также присутствовали международные эксперты Школы.



Совместное фото после завершения конференции группы родителей детей с нейробластомой

Shared photo after the conference ended a group of parents of children with neuroblastoma

В Японии состоялся Конгресс Международного общества детской онкологии

16–19 ноября 2018 г. в Киото (Япония) состоялся Конгресс Международного общества детской онкологии (SIOP). Традиционно детские гематологи-онкологи РФ приняли активное участие в научной программе. Отметим, что почетными лекторами на мероприятии стали лауреаты Нобелевской премии из Японии Й. Осуми («Аутофагия») и Т. Хондзо («Иммунолечение рака с использованием блокирования PD-1»).

В рамках Конгресса SIOP НОДГО совместно с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева организовало сессию «Открытая встреча экспертов в области детской онкологии стран Евразии», которая была посвящена трансляции знаний в области детской онкологии с акцентом на страны Евразии. Успехом сессии стало привлечение первых лиц указанных выше организаций: Э. Буффе (Канада, президент SIOP), А. Накагавара (Япония, президент локального организационного комитета SIOP — 2018), С. Говард (США, генеральный секретарь SIOP), А. Ильбави (Швейцария, офицер ВОЗ по направлению «онкология»). Традиционно состоялось выступление А.Г. Румянцев, в котором он представил достижения

РФ в области организации мультицентровых исследований как в нашей стране, так и в контексте СНГ (страны с ограниченными ресурсами).

Кроме того, делегация НОДГО приняла участие в бизнес-встречах Азиатского подразделения SIOP, рабочей группы по детской онкологии ВОЗ и Всемирной родительской организации (CCI).



Докладчики и участники сессии «Открытая встреча экспертов в области детской онкологии стран Евразии»

Speakers and participants of the session "Open meeting of experts in the field of pediatric oncology of the countries of Eurasia"

Окружной научно-образовательный семинар «Дальние регионы» для специалистов Дальневосточного федерального округа

4–5 сентября 2018 г. в Хабаровске состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Дальневосточного федерального округа (ДФО). В организации мероприятия приняли участие Министерство здравоохранения Хабаровского края (министр — А.В. Витько), администрация Детской краевой клинической больницы им. А.К. Пиотровича (главный врач — И.Н. Гончаров), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского.



Круглый стол с министром здравоохранения Хабаровского края А.В. Витько
Round table with the Minister of Health of the Khabarovsk Territory A.V. Vitko

В Семинаре участвовали более 120 специалистов из ДФО.

В рамках мероприятия состоялся выезд в Еврейскую автономную область (г. Биробиджан), где прошла встреча А.Г. Румянцева и С.Р. Варфоломеевой с губернатором области А.Б. Левинталем, руководителем управления здравоохранения А.В. Жуковым и начальником отдела материнства и детства О.С. Лавровой. Обсуждались вопросы взаимодействия, в особенности с применением телемедицинских технологий.



Встреча с губернатором Еврейской автономной области А.Б. Левинталем
Meeting with the governor of the Jewish Autonomous Region A.B. Levintal

Отзыв о семинаре в Хабаровске заведующей Хабаровским краевым детским онкогематологическим центром Е.П. Ерегу:

«Семинар в Хабаровске проходил на нескольких площадках, что позволило охватить большее число участников различных специальностей. На базе КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» проходила хирургическая секция, был проведен мастер-класс с участием ведущих детских хирургов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева — заведующего отделением детской онкологии и хирургии Н.С. Грачёва и врача-детского хирурга С.Р. Талыпова. Были прооперированы дети по направлению абдоминальной хирургии и хирургии области головы-шеи, выполнен обход в отделении. В стенах Института повышения квалификации медицинских работников проведены лекции ведущих специалистов для педиатров, детских онкологов и гематологов, иммунологов. Лекционная программа отражала современные аспекты детской гематологии-онкологии и иммунологии. Гости посетили отделение, были

совместно обсуждены больные. Состоялось посещение Краевого клинического центра онкологии для взрослых, а также поездка в Еврейскую автономную область. Встреча в Биробиджане была необходима, поскольку вопрос детской гематологии-онкологии был обсужден на самом высоком уровне, ведь в данном субъекте РФ нет врача-детского гематолога-онколога и этот вопрос требует срочного решения.

Самым важным для нас была полученная в ходе семинара информация о том, что планируемый Центр высоких технологий в детской онкологии-гематологии должен быть создан на базе многопрофильной детской краевой клинической больницы. Таким образом, проведенный семинар внес новую струю в жизнь нашей больницы, у нас появилось больше единомышленников. Администрация Детской краевой клинической больницы им. А.К. Пиотровича в лице главного врача И.Н. Гончарова и все мы — детские гематологи-онкологи — выражаем огромную благодарность за полученные знания, общение, сотрудничество, сподвижничество и неоценимую помощь детям Хабаровского края».

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Республике Татарстан

16–17 октября 2018 г. в г. Казань на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ДРКБ МЗ РТ) состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Республики Татарстан. Мероприятие было организовано совместными усилиями Министерства здравоохранения Республики Татарстан (министр — М.Н. Садыков, начальник отдела оказания помощи детям, главный педиатр — С.А. Сенек), администрации ДРКБ МЗ РТ (главный врач — А.И. Зиятдинов), главного внештатного детского специалиста онколога И.В. Осиповой, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

В Семинаре приняли участие более 130 специалистов из Республики Татарстан, присутствовали врачи-педиатры, а также сотрудники ДРКБ МЗ РТ, на базе которой и проходило мероприятие.



Открытие научно-образовательного семинара в Казани
Opening of a scientific and educational seminar in Kazan

Отзыв о семинаре в Казани заведующего стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева А.В. Пшонкина:

«В рамках отзыва о визите в Казань хочу рассказать об уникальном опыте в организации паллиативной помощи. В Республике Татарстан создан и успешно функционирует Детский хоспис, который оказывает помощь согласно мировым стандартам по паллиативной помощи детям с различными диагнозами. Организовано взаимодействие с отделением онкогематологии ДРКБ МЗ РТ — в случае признания ребенка инкурабельным пациент передается под курацию

врачей хосписа. Его сотрудниками создан и внедрен в практику регистр паллиативных пациентов Республики Татарстан. В субъекте успешно работает выездная паллиативная служба. В настоящее время единственной проблемой является невозможность охватить все районы Татарстана выездной службой (осуществляются выезды в 4 района), однако следует отметить, что руководством хосписа создан проект по открытию нескольких филиалов в различных отдаленных районах республики, что должно решить вопрос о полной доступности паллиативной помощи в республике. Данный опыт крайне интересен для трансляции в другие субъекты РФ».

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.

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в г. Чебоксары

6–7 ноября 2018 г. в г. Чебоксары на базе Бюджетного учреждения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (РДКБ МЗ ЧР) состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов региона. Мероприятие было организовано совместными усилиями Министерства здравоохранения Чувашской Республики (министр — В.Н. Викторов), администрации РДКБ МЗ ЧР (главный врач — А.А. Павлов), главного внештатного детского специалиста онколога (А.В. Николаев), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В Семинаре приняли участие 140 специалистов из Чувашской Республики.



Встреча с министром здравоохранения Чувашской Республики В.Н. Викторовым

Meeting with the Minister of Health of the Chuvash Republic V.N. Viktorov

Отзыв о семинаре в Чебоксарах ответственного секретаря НОДГО К.И. Киргизова:

«Сегодня перед службой детской гематологии-онкологии Чувашской Республики стоит несколько ключевых вопросов, требующих разрешения, — это строгий учет пациентов, начало работы в формате мультицентровых исследований, подготовка кадров и ряд других вызовов. Для достижения этих задач

в ДРКБ МЗ ЧР созданы отличные условия как в отделении детской онкологии и гематологии, так и в других подразделениях больницы: необходимо отметить развитую службу анестезиологии-реанимации и детской хирургии, которая хорошо известна в РФ. По нашему мнению, в клинике есть главное — вовлеченность руководства и врачей и искреннее желание помочь. Это позволяет добиваться поставленных задач».

Александр Григорьевич Румянцев — лауреат премии Правительства РФ



Мы рады сообщить, что Распоряжением Правительства Российской Федерации от 18 декабря 2018 г. № 2827-р президенту НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, президенту РОО НОДГО, главному внештатному специалисту детскому онкологу-гематологу Минздрава России, академику РАН, профессору Александру Григорьевичу Румянцеву присуждена премия Правительства Российской Федерации за 2018 г. в области науки и техники за разработку, промышленное производство и масштабное внедрение полного спектра отечественных препаратов рекомбинантных факторов свертывания крови VII, VIII и IX для лечения гемофилии. Александр Григорьевич возглавляет группу разработчиков, в которую входят ведущие ученые в данной области.

В России зарегистрирован препарат Гемлибра – первый в мире препарат для лечения гемофилии А с подкожным введением



- Первый за более чем 20 лет препарат для лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, который значительно снизил частоту эпизодов кровотечений, относительно предшествующего лечения.
- Эффективность и безопасность Гемлибры была продемонстрирована в одной из крупнейших программ клинических исследований по гемофилии А.
- Препарат Гемлибра показал более высокую эффективность по сравнению с лечением препаратами шунтирующего действия в 2 исследованиях III фазы у взрослых, подростков и детей.
- Ежедневное подкожное введение поможет сделать процесс лечения менее обременительным.

Компания «Рош» объявляет о том, что в России получил регистрацию препарат Гемлибра (эмицизумаб) для применения при гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений [1]. Сегодня Гемлибра является единственным профилактическим препаратом для пациентов с ингибиторной формой гемофилии А всех возрастных групп, который можно вводить подкожно.

Екатерина Фадеева, медицинский директор компании «Рош» в России: «Более 20 лет компания «Рош» занимается разработкой инновационных лекарственных препаратов, которые обеспечивают значительный прогресс в лечении онкогематологических заболеваний. В настоящее время мы прикладываем большие усилия и инвестируем в разработку инновационных способов лечения пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями. Мы с гордостью представляем наш новый препарат эмицизумаб для лечения ингибиторной формы гемофилии А и сделаем все возможное, чтобы все нуждающиеся пациенты как можно быстрее получили доступ к инновационной терапии».

Татьяна Андреевна Андреева, к.м.н., заведующая Городским центром по лечению гемофилии: «Мы очень вдохновлены результатами клинических исследований, в которых участвовали пациенты нашего Центра. Подкожный способ введения препарата профилактически 1 раз в неделю позволяет им чувствовать себя более уверенно и защищенно по сравнению с другими схемами лечения и дарит свободу благодаря существенному сокращению количества кровотечений».

«В течение жизни наши пациенты стремятся избежать осложнений гемофилии, таких как гемартрозы, которые являются основной причиной инвалидизации. Для этого им необходимо строго придерживаться назначенного лечения факторами FVIII. Но и здесь не все так просто. К этому фактору у пациента может развиваться ингибитор, при котором такое лечение перестает быть эффективным. Это является одним из самых серьезных осложнений гемофилии А, — отмечает **Надежда Ивановна Зозуля, врач-гематолог,**

лог, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. — При ингибиторной форме гемофилии лечение кровотечений часто становится проблемой как для врача, так и для больного. Появление революционной терапии — биспецифичных моноклональных антител с подкожным введением — это новый, крайне важный этап в лечении ингибиторной формы гемофилии, который позволит существенно сократить количество инъекций, сделать их менее болезненными и подарить пациентам жизнь без страха кровотечений. Сейчас это единственное профилактическое средство для пациентов с гемофилией А и ингибиторами к фактору VIII, которое можно вводить подкожно. Это значительно упрощает их жизнь и выводит стандарты лечения гемофилии на новый уровень».

Эмицизумаб был признан «прорывом в терапии» Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по результатам одной из крупнейших программ клинических исследований по гемофилии А. Гемлибра была одобрена FDA в ноябре 2017 г. в качестве рутинной профилактики для предотвращения или уменьшения частоты эпизодов кровотечений у взрослых и детей с ингибиторной формой гемофилии на основе результатов клинических исследований HAVEN 1 и HAVEN 2. В данных исследованиях Гемлибра продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с препаратами шунтирующего действия (ПШД) в режиме профилактической терапии или в режиме «по требованию».

Сегодня Гемлибра является единственным препаратом в мире, который пациенты при гемофилии А с ингибиторами к фактору VIII могут вводить самостоятельно подкожно 1 раз в неделю.

Об исследовании HAVEN 1 [2]

HAVEN 1 — рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы по оценке эффективности, безопасности и фармакокинетики ежедневного подкожного введения Гемлибры в целях профилактики по сравнению с отсутствием профилактики у взрослых и подростков с ингибиторной

формой гемофилии А к фактору VIII. В исследование были включены 109 пациентов с гемофилией А (в возрасте 12 лет и старше) с ингибиторами к фактору свертывания крови VIII, которые ранее получали лечение ПШД в режиме профилактической терапии или в режиме «по требованию». Больные, ранее получавшие лечение ПШД «по требованию», были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения профилактического лечения препаратом Гемлибра (группа А) и в группу без профилактического лечения (группа В). Пациенты, ранее получавшие ПШД в качестве профилактики, получали профилактику препаратом Гемлибра (группа С). В группу дополнительного набора (группа D) входили больные, ранее получавшие ПШД «по требованию». Допускалось назначение ПШД в режиме «по требованию» для гемостатической терапии при кровотечениях во всех группах.

Ниже приведены основные результаты, полученные в исследовании HAVEN 1.

Было показано статистически значимое снижение частоты кровотечений, потребовавших проведения гемостатической терапии, на 87 % ($p < 0,0001$) с Гемлиброй в качестве профилактики по сравнению с отсутствием профилактики. Кроме того, у 62,9 % (95 % ДИ: 44,9–78,5) пациентов, получавших Гемлибру в качестве профилактики, отсутствовали кровотечения, требовавшие гемостатической терапии, по сравнению с 5,6 % (95 % ДИ: 0,1–27,3) больных, не получавших никакой профилактики.

Результаты по всем 12 вторичным конечным точкам были положительными.

Улучшения по показателям частоты кровотечений с Гемлиброй в качестве профилактики по сравнению с отсутствием профилактики включали в себя снижение на 80 % ($p < 0,0001$) всех эпизодов кровотечений, на 92 % ($p < 0,0001$) — спонтанных кровотечений, на 89 % ($p = 0,0050$) — кровоизлияний в суставы и на 95 % ($p = 0,0002$) — кровоизлияний в суставы-мишени.

Гемлибра в качестве профилактики продемонстрировала статистически и клинически значимое улучшение общего балла и физического здоровья по шкале Haem-A-QoL по сравнению с отсутствием профилактики. Это определялось через 24 нед после начала лечения у взрослых в возрасте 18 лет и старше, тогда же оценивались симптомы, связанные с гемофилией (болезненные отеки и наличие боли в суставах), и физическая функция (боль при движении и трудности при ходьбе на большие расстояния).

Гемлибра в качестве профилактики также показала статистически и клинически значимое улучшение показателей по Европейскому опроснику качества жизни EuroQoL (EQ-5D-5L) и визуальной аналоговой шкале EQ-5D-5L по сравнению с отсутствием профилактики. Это определялось через 24 нед после начала лечения у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше, тогда же оценивались показатели общего состояния здоровья (мобильность, самообслуживание, обычная деятельность, боль и дискомфорт, беспокойство и депрессия).

Об исследовании HAVEN 2 [3]

HAVEN 2 — несравнительное многоцентровое открытое исследование III фазы, в которое включались дети не старше 12 лет с ингибиторной формой гемофилии А к фактору VIII. В исследовании оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетику еженедельного подкожного введения эмицизумаба в режиме профилактической терапии. Промежуточный анализ эффективности после 12 нед лечения включал данные по 23 детям.

По окончании периода наблюдения с медианой 38,1 нед промежуточный анализ данных показал, что у 87 % (95 % ДИ: 66,4–97,2) детей, получавших Гемлибру в качестве профилактики, отсутствовали кровотечения, требующие проведения гемостатической терапии. Кроме того, результаты промежуточного анализа показали следующее:

- 34,8 % (95 % ДИ: 16,4–57,3) детей совсем не имели кровотечений, в том числе всех кровотечений, требующих проведения гемостатической терапии, или необходимость в ней отсутствовала;

- 95,7 % (95 % ДИ: 78,1–99,9) детей не имели спонтанных кровотечений, требующих проведения гемостатической терапии;

- 95,7 % (95 % ДИ: 78,1–99,9) детей не имели кровоизлияний в суставы, требующих проведения гемостатической терапии;

- 100 % (95 % ДИ: 85,2–100) детей не имели кровоизлияний в суставы-мишени, требующих проведения гемостатической терапии.

Дополнительный анализ, в который были включены 13 детей, показал, что среднегодовая частота кровотечений, потребовавших проведения гемостатической терапии, составила 17,2 (95 % ДИ: 12,4–23,8) при предыдущем лечении с применением ПШД в качестве профилактического средства ($n = 12$) или в режиме «по требованию» ($n = 1$) по сравнению с 0,2 (95 % ДИ: 0,1–0,8) при приеме Гемлибры в качестве профилактики, что соответствует снижению частоты кровотечений на 99 % (ОР = 0,01, 95 % ДИ: 0,004–0,044). При профилактике Гемлиброй у 11 (84,6 %) детей отсутствовали кровотечения, при которых требуется гемостатическая терапия.

О препарате Гемлибра (эмицизумаб)

Гемлибра — биспецифичное моноклональное антитело, способное связываться с факторами свертывания IXa и X, что позволяет восстановить естественный каскад свертывания крови и процесс свертывания крови у пациентов с гемофилией А. Гемлибра — профилактический препарат, который вводится подкожно, путем инъекции готового к использованию раствора, с периодичностью 1 раз в неделю [1]. Препарат Гемлибра создан компанией Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. и в настоящее время совместно продвигается компаниями Chugai, Genentech и «Рош». В США препарат распространяется под маркой Гемлибра (эмицизумаб-kxwh) для пациентов с ингибиторами к фактору VIII, где “kxwh”

добавлено для обеспечения соответствия требованиям разработанного FDA отраслевого руководства по непатентованным наименованиям биопрепаратов.

О гемофилии А

Гемофилия А является серьезным наследственным заболеванием, связанным с нарушением функции свертывания крови, что приводит к неконтролируемым и часто спонтанным кровотечениям. Гемофилией А страдают около 400 тыс. человек во всем мире, примерно 50–60 % из которых имеют тяжелую форму заболевания. У больных с гемофилией А отсутствует или имеется в недостаточном количестве фактор свертывания крови VIII – белок, участвующий в процессе свертывания крови. Когда кровотечение случается у здорового человека, фактор свертывания крови VIII объединяет факторы свертывания крови IXa и X, что является важным шагом в формировании сгустка крови и остановке кровотечения. В зависимости от тяжести заболевания у пациентов с гемофилией А могут часто возникать кровотечения, особенно в суставы и мышцы. Эти кровотечения представляют значительную проблему для здоровья, поскольку они часто вызывают боль и могут привести к хроническому отеку, деформации, уменьшенной подвижности и поражению сустава, которое требует операции по замене. Серьезным осложнением в лечении является выработка ингибиторов к препаратам, замещающим фактор VIII. Ингибиторы представляют собой антитела, вырабатываемые иммунной системой организма, которые связываются с замещающим фактором VIII и блокируют его эффективность, что затрудняет или делает невозможным достижение уровня фактора VIII, достаточного для контроля кровотечения [4, 5].

«Рош» в гематологии

Более 20 лет компания «Рош» занимается разработкой инновационных лекарственных препаратов, которые обеспечивают значительный прогресс в лечении онкогематологических заболеваний. В настоящее время компания «Рош» прикладывает большие усилия и инвестирует в разработку инновационных способов лечения пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями. Кроме препаратов Мабтера® (ритуксимаб), Газива® (обинутумаб) и Венклекста® (венетоклакс) в сотрудничестве с компанией AbbVie портфолио исследуемых лекарственных препаратов для лечения онкогематологических заболеваний компании «Рош» включает в себя Тецентрик® (атезолизумаб), конъюгат антитело-лекарственный препарат анти-CD79b

(RG7596/полатузумаб ведотин) и малую молекулу – антагонист MDM2 (идасанутлин/RG7388). Кроме того, с разработкой препарата Гемлибра (эмицизумаб) – биспецифичного моноклонального антитела, предназначенного для лечения гемофилии типа А, нацеленность компании на разработку новых молекул для применения в гематологии выходит за рамки онкологии.

О компании «Рош»

Компания «Рош» входит в число ведущих компаний мира в области фармацевтики и диагностики, являясь самым крупным производителем биотехнологических лекарственных препаратов для лечения онкологических, офтальмологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых вирусных инфекций и нарушений центральной нервной системы. Компания «Рош» является лидером в области диагностики *in vitro* и гистологической диагностики онкологических заболеваний, а также пионером в области самоконтроля сахарного диабета. Объединение фармацевтического и диагностического подразделений позволяет «Рош» быть лидером в области персонализированной медицины – стратегии, направленной на разработку эффективных медицинских решений для пациентов, с учетом индивидуальных особенностей каждого.

Компания была основана в 1896 г. и на протяжении 120 лет производит современные диагностические средства и инновационные лекарственные препараты для профилактики, диагностики и лечения серьезных заболеваний, делая значительный вклад в развитие мирового здравоохранения. Тридцать препаратов «Рош», в том числе жизненно важные антибиотики, противомаларийные и противоопухолевые препараты, включены в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. Девять лет подряд компания «Рош» признается лидером в сфере фармацевтики, биотехнологий и медико-биологических наук по показателям устойчивости индекса Доу–Джонса. Группа компаний «Рош» (штаб-квартира в Базеле, Швейцария) имеет представительства более чем в 100 странах мира, в которых, по данным на 2017 г., работают более 94 000 человек. В 2017 г. инвестиции компании в исследования и разработки составили 10,4 млрд швейцарских франков, объем продаж – 53,3 млрд швейцарских франков. Компании «Рош» полностью принадлежит компания Genentech (США) и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical (Япония). Дополнительную информацию о компании «Рош» в России можно получить на сайте www.roche.ru

Все товарные знаки, использованные или упомянутые в данном пресс-релизе, защищены законом.

Ссылки:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гемлибра, ЛП-005110.
2. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B. et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
3. Young G. et al. Emicizumab-kxwh prophylaxis reduces bleeds among children with hemophilia A. Abstract 85. Presented at: ASH Annual Meeting and Exposition; Dec. 9–12, 2017; Atlanta.
4. Всемирная Федерация Гемофилии. Рекомендации по лечению гемофилии (на англ.), 2012 [Интернет; июль 2018]. Доступно по ссылке: <http://www1.wfhh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
5. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свириной П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии, 2018. Доступно по ссылке: <https://xn--clajaeo2c6f.xn--p1ai/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>.

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: эмцизумаб. 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 эмцизумабу 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: терапия 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 – тромбоцитопатическая микроангиопатия. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль. Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбоз 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 разрешилось 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 тромбоцитопатическая микроангиопатия (ТМА) и тромбоцитические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбоз 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»). Тромбозомболия, связанная 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 тромбоэмболии. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом ГЕМЛИБРА при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромбоэмболическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромбоэмболического 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. Применения 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 тромбозомболии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромбоэмболических 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 79 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.

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 истории 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 подписочными 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 подписочной 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, ГОСТы, 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.

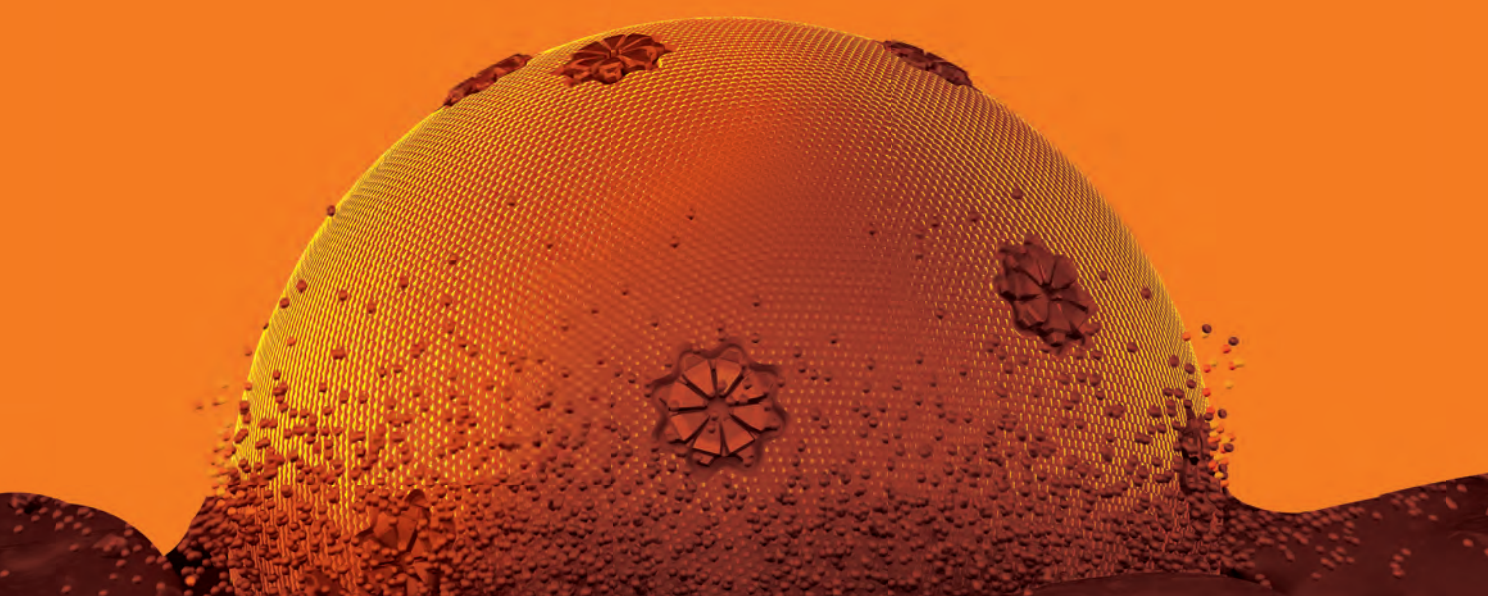
Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес podgo@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.

Пациент с нейтропенией и риском системной грибковой инфекции?

Амбизом®
амфотерицин В липосомальный
Сила, заключенная в липосомы



Амбизом – противогрибковый препарат выбора для иммунокомпрометированных пациентов*



*Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Амбизом® (AmBisome®) (полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®, регистрационный номер: ЛП-003314, торговое наименование: Амбизом®, международное непатентованное или группировочное наименование: амфотерицин В липосомальный, лекарственная форма: порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузии, фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство, код АТХ: J02AA01, показания к применению: системные грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами возбудителей, такие как криптококкоз, североамериканский бластомироз, диссеминированный кокцидиоз, кокцидиомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикоз, а также некоторые случаи американского лейшманиоза кожи и слизистых; эмпирическая терапия у пациентов с предрасполагающей грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата. Лечение висцерального лейшманиоза. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Амбизом содержит соевое масло. Не следует применять данный препарат при наличии у пациента аллергии на арахис или сою. Детский возраст до 1 месяца. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов на фоне трансфузии лейкоцитов или вскоре после ее проведения у пациентов, одновременно принимающих препараты, обладающие нефротоксическим действием, у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут снижать уровень калия; у пациентов, принимающих другие противогрибковые препараты; при беременности и в период грудного вскармливания; у пациентов с нарушением функции почек. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Беременность: безопасность применения препарата Амбизом у беременных женщин не установлена. Препарат Амбизом следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза превышает потенциальные риски для матери и плода. Лечение системных грибковых инфекций у беременных женщин успешно проводили обычной лекарственной формой амфотерицина В без очевидного воздействия на плод. Но этот клинический опыт недостаточен, чтобы сделать выводы о безопасности применения препарата Амбизом во время беременности. Период грудного вскармливания: неизвестно, проникает ли амфотерицин В липосомальный в грудное молоко. Решение о грудном вскармливании во время применения препарата Амбизом следует принимать с учетом потенциального риска для ребенка, а также преимуществ грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: только для внутривенной инфузии! Перед первым применением препарата Амбизом для определения потенциальной гиперчувствительности к препарату и перед тем, как продолжить введение его полной дозы, пациенту рекомендуется ввести минимальную из рекомендованных терапевтических доз препарата. Препарат Амбизом необходимо вводить внутривенно капательно в течение 30–60 минут. Для доз препарата выше 5 мг/кг/сутки продолжительность внутривенной инфузии должна составлять более 2 часов (с.а. раздела (Способы введения)). Рекомендуемая концентрация для внутривенной инфузии составляет от 0,20 мг/мл до 2,00 мг/мл амфотерицина В в форме препарата Амбизом. Дозы препарата Амбизом подбирают индивидуально в зависимости от конкретных особенностей каждого пациента. Полная информация о способах применения и дозах содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: наиболее частыми связанными с инфузией реакциями, ожидаемыми во время введения препарата Амбизом, являются лихорадка и озноб/лихорадка. Менее частые, связанные с инфузией, реакции могут включать один или более из следующих симптомов: чувство тяжести или боли в груди, одышку, бронхоспазм, «приливы» крови, тахикардию, артериальную гипотензию и скелетно-мышечные боли (опиоиды, как артралгия, боль в спине и/или в костях). Вышеуказанные симптомы быстро устраняются после прекращения инфузии и могут не развиваться при каждой последующей инфузии или при более медленном введении препарата (длительность инфузии более 2 часов). Кроме того, предугадать развитие связанных с инфузией реакций можно также с помощью премедикации. Тем не менее, тяжелые, связанные с инфузией реакции могут потребовать полного прекращения применения препарата Амбизом. У пациентов, получающих лечение препаратом Амбизом, значительно реже отмечаются связанные с инфузией реакции по сравнению с пациентами, получавшими лечение обычной формой амфотерицина В или липидным комплексом амфотерицина В. Полная информация о побочном действии содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®. ПЕРЕДОЗИРОВКА: токсичность препарата Амбизом вследствие острой передозировки не определена. В случае передозировки следует немедленно прекратить введение препарата. Необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пациента, включая функцию почек и печени, концентрацию электролитов в сыворотке крови и гематологический статус. Гемолиз или перитонеальный диализ, по-видимому, не влияют на выведение амфотерицина В липосомального. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Лекарственные препараты с известной нефротоксичностью, одновременное применение препарата Амбизом с другими нефротоксичными средствами (например, циклоспорином, аминогликозидами и пентамином) может повысить риск проявления лекарственной нефротоксичности у некоторых пациентов. Тем не менее, у пациентов, получающих препарат Амбизом вместе с циклоспорином и (или) аминогликозидами, нефротоксичность отмечалась существенно реже, чем при лечении амфотерицином В. У пациентов, получающих препарат Амбизом одновременно с другими нефротоксичными препаратами, рекомендуется регулярно контролировать функции почек. Глюкокортикоиды, кортикотропин (АКТГ) и диуретики: одновременное применение кортикостероидов, АКТГ и диуретиков (петлевых и тиазидов) может усилить выраженность гипокалиемии. Гипокалия непереносима; индуцированная препаратом Амбизом гипокалиемия может усилить токсичность нерецепторных, а также рецепторных препаратов. Полная информация о взаимодействии с другими лекарственными средствами содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®. Амбизом не следует использовать для лечения распространенных клинически латентных форм грибковых инфекций, которые характеризуются только положительными результатами кожных или серологических проб. Сообщалось об анафилактических и анафилактикоидных реакциях во время инфузии препарата Амбизом. Для оценки возможности развития анафилактической/анафилактикоидной реакции инфузию следует незамедлительно прервать без возможности дальнейшего применения препарата Амбизом у данного пациента. Другие тяжелые, связанные с инфузией реакции могут развиваться во время введения препаратов, содержащих амфотерицин В, включая препарат Амбизом. Хотя связанные с инфузией реакции, как правило, не являются связанными с аллергией, перед началом инфузии или прекращения лечения препаратом Амбизом рекомендуется провести лабораторную оценку содержания калия, натрия, магния, т.е. скорости введения препарата (продолжительность инфузии более 2 часов) или применение стандартных доз дифгидрамина, парацетамола, петидина и (или) гидрокортизона эффективно предупреждает развитие данных реакций или способствует их купированию. Было показано, что препарат Амбизом является значительно менее токсичным, чем обычная лекарственная форма амфотерицина В, особенно, в проявлении нефротоксичности, однако НАР в том числе со стороны почек, все же могут развиваться. Следует регулярно проводить лабораторную оценку содержания электролитов в сыворотке крови, в особенности калия и магния, а также функции почек, печени и кровообращения. Вследствие повышенного риска гипотензии во время лечения препаратом Амбизом может потребоваться соответствующее восполнение содержания калия в организме. В случае клинически значимого снижения функции почек или ухудшения других параметров следует рассмотреть возможность снижения дозы, прерывания или прекращения лечения препаратом Амбизом. Амбизом содержит приблизительно 900 мг сахарозы. При лечении пациентов, которым требуется проведение процедуры гемолиза или фильтрации, изменение дозы препарата Амбизом не требуется, тем не менее, во время процедуры следует избегать его введения. Препарат Амбизом не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахарозо-изомалазии. Амбизом не содержит натрия. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ: не следует смешивать препарат Амбизом с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе (Способ применения и дозы). Препарат Амбизом несовместим с соевыми растворами, и его не следует смешивать с другими препаратами или электролитами. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МЕХАНИЗМАМИ: Амбизом не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. ФОРМА ВЫПУСКА: порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузии, 50 мг, 50 мг действующего вещества во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, укупоренными алюминий-нитридными колпачками с отрываемой защитной крышкой. По 10 флаконов в картонных розничных упаковках. Условия хранения: хранить в месте, недоступном для детей. СРОК ГОДНОСТИ: 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту. ВЛАДЕЛЬЦЫ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания | Gilead Sciences International Ltd, UK Powers Building, Grant Park, Abingdon, Cambridgeshire, CB2 6BT, UK. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Производители: парижская упаковка: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Франция | Gilead Sciences Inc., USA 400 California Dr., San Dimas, California (CA) 91773, USA Джилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Ирландия | Jubilant HollisterStier LLC, USA 3525 N. Regal Street, Spokane, Washington (WA) 99207, USA Выпускающий контроль качества: Гилеад Сайенсиз Амхелэнз Юси, Ирландия | Gilead Sciences Ireland UC, Ireland IDA Business and Technology Park, Carrington, Co. Carr. Ireland. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу: ООО «Гилеад Сайенсиз Раша», Россия, 115035 Москва, ул. Садовническая, 82/2, тел.: +7 (495) 641 18 04, e-mail: drugsafety.russia@gilead.com

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»,
Россия, 115035 Москва, ул. Садовническая, 82/2,
Тел.: +7 (495) 641 18 04,
E-mail: drugsafety.russia@gilead.com



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

эптаког альфа (активированный)
рекомбинантный фактор
свертывания крови VII

Октофактор

мороктоког альфа
рекомбинантный фактор
свертывания крови VIII

Иннонафактор

нонаког альфа
рекомбинантный фактор
свертывания крови IX

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКО-
МУ 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. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru