

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

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

Том 6
Vol. 6
№ 3
2019
Издается с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Страничка медицинской сестры
Page of the nurse

Новости нашего сообщества
News of our community

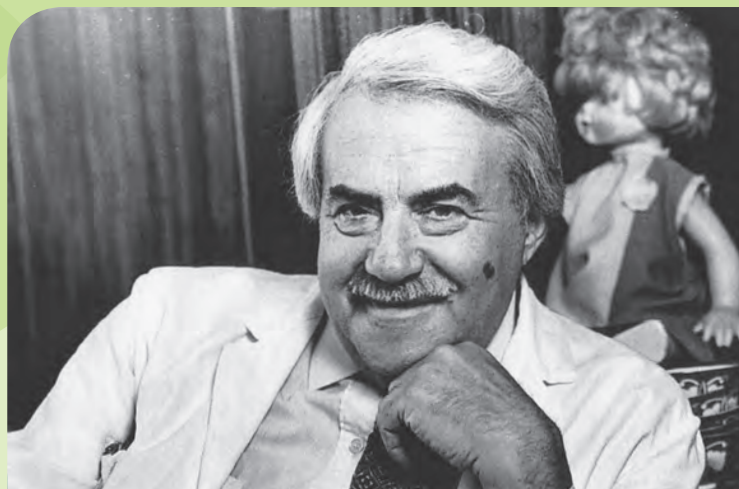


Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

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

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

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

КЛЮЧЕВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Онкология и онкогематология
- Диабет и эндокринология
- Орфанные заболевания
- Реаниматология
- Кардиология
- Клиническое питание
- ВИЧ, Гепатит, Туберкулез
- Анестезиология
- Неврология и психиатрия
- Нефрология
- Пульмонология
- Офтальмология

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

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



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 директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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 .

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

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

Статьи направлять по адресу:
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pf
E-mail: info@nodgo.org

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

*Руководитель проекта,
размещение рекламы* В.А. Ключовкин
E-mail: vak@nodgo.org
Заведующая редакцией Т.В. Ключовкина
E-mail: tvk@nodgo.org
Корректор В.Д. Морозова
Подписка на журнал
E-mail: podpiska@nodgo.org

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2019. Том 6. № 3. 1—108.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 6
№
3
2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биофизики и системной 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)

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

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

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

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

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

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

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

Мякова Наталья Валериевна, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

Накагавара Акира, профессор, президент фонда SAGA HIMAT (Япония)

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

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

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

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

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



NSPHO

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal

Russian Journal of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

Associated member of the Russian National Medical House and Russian Union of Pediatricians

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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 for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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

Journal registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014
© NSPHO, 2019

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

Manuscripts should be presented to:
5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pf
E-mail: info@nodgo.org

Publisher:
JSC "Graphica",
5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055
<http://journal.nodgo.org/jour>

Project Head,
advertising 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

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

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2019. Vol. 6. № 3. 1—108.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

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

Vol. 6
№
2019

3

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Novichkova Galina A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

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

Skorobogatova Elena V., Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

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

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

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

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

Беззаботная жизнь под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана при гемофилии А с ингибиторами к фактору VIII¹:

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

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА. Торговое наименование: Гемлибра. Международное непатентованное наименование: эмицизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: гемофилия А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений. Противопоказания: гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе, беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). С осторожностью: нарушение функции почек и печени тяжелой степени. Способ применения и дозы: терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра. Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем 1.5 мг/кг один раз в неделю или 3 мг/кг один раз в две недели, или 6 мг/кг один раз в четыре недели, 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: нечасто – тромбоцитическая микроангиопатия. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль. Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбофлебит поверхностных вен. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – некроз кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто – миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – реакция в месте введения; часто – пирексия. В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), зуд в месте введения (3%) и боль в месте введения (4%). Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра, были тромбоцитическая микроангиопатия (ТМА) и тромбоцитические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбофлебит поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Особые указания. Тромбоцитическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра и активированного концентрата протромбинового комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра и акПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом Гемлибра при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющие 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 (подраз-

дел «Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра»). Тромбоз/тромбозия, 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 тромбоз/тромбозии. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом Гемлибра при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромбоцитическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромбоцитических явлений лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющие 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. Лечащие врачи должны обсуждать точные дозы и график введения препаратов шунтирующего действия со всеми пациентами и/или лицами, осуществляющими уход за пациентами, если их применение требуется во время профилактики препаратом Гемлибра. Препараты Гемлибра повышают 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 лечения врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбоз/тромбозии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромбоцитических явлений при использовании только активированного рецибинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получающих 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, Трубиня площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. Регистрационное удостоверение: ЛП-005110. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Гемлибра.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

О развитии службы детской онкологии и гематологии в России	10
--	----

НАШИ ЮБИЛЕИ

Академику РАН Владимиру Георгиевичу Полякову — 70 лет	11
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>К.И. Киргизов, С.А. Коган, Я.А. Ердомоева, Г.М. Муфтахова, Т.Г. Шляхтина, Д.В. Бирлюкова, Г.И. Серик, Г.А. Новичкова, С.Р. Варфоломеева, А.Г. Румянцев</i> Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра	12
<i>С.А. Кулева, Н.Д. Фасеева, С.В. Иванова</i> Номограмма для определения первично-резистентных форм герминогенных опухолей у детей	26
<i>Е.С. Терновая, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.П. Щербаков, С.Р. Варфоломеева, Н.А. Рубцова, Г.В. Терещенко</i> Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы	31
<i>А.М. Сулейманова, С.С. Озеров, В.Ю. Роцин, Н.С. Грачёв, Н.А. Большаков, А.Е. Друй, Г.В. Терещенко, Д.М. Коновалов, Г.Б. Сагоян, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева</i> Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев: описание опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы	44
<i>И.Л. Давыдкин, Ю.А. Гергель, Д.А. Кудлай, И.В. Куртов, О.Е. Данилова, Т.П. Кузьмина, К.В. Наумова</i> Исследование адаптационных механизмов регуляции микроциркуляторного русла у больных гемофилией	54

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова, И.Е. Говоров, З.Х. Гамзатова, Т.М. Первунина, Э.В. Комличенко</i> Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа	59
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Р.И. Изможерова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Н.Д. Фасеева, С.А. Тятков</i> Случай успешного лечения нейроаспергиллеза у онкологического пациента	68
<i>Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, А.С. Артемьева, А.В. Хохлова, И.А. Буровик, А.Б. Косичкина</i> Неблагоприятный исход мукоморикоза у пациента с неходжкинской лимфомой	72
<i>Е.Л. Кривошеина, Т.С. Михайлова</i> Клинический случай гемолитической болезни новорожденных при несовместимости крови матери и плода по «минорному» эритроцитарному антигену	77

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

- Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова*
Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов 83

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

- От редакции 85
Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны костно-мышечной системы 86

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Г.Б. Сагоян, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Т.Н. Галян, А.В. Филин,
М.А. Раков, Е.В. Феоктистова, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева*
Фокальная нодулярная гиперплазия печени как позднее осложнение, возникающее после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой (клинический случай и обзор литературы) 94

НОВОСТИ НАУКИ

- А.М. Сулейманова, Д.Ю. Качанов*
Отчет о проведении Первого международного конгресса по редким опухолям «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения» 103

НАША ИСТОРИЯ

- Л.А. Дурнов: на пути к 90-летию со дня рождения 105

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- #НОДГО2019 106
Третья встреча ЕвРАДО в Минске 106
Президент НОДГО был удостоен Ордена «За заслуги перед Отечеством» 107
Эмболизационный форум «Сфера» 107
V Международный онкологический форум «Белые ночи — 2019» 107
Научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова» 108
IV Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей 108

CONTENTS

FROM EDITION

On the development of the service of pediatric oncology and hematology in Russia 10

OUR ANNIVERSARIES

Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir Georgievich Polyakov is 70 years old 11

ORIGINAL STUDIES

K.I. Kirgizov, S.A. Kogan, Ya.A. Erdomaeva, G.M. Muftakhova, T.G. Shlyakhtina, D.V. Birlyukova, G.I. Serik, G.A. Novichkova, S.R. Varfolomeeva, A.G. Rumyantsev
The development of pediatric oncology-hematology in the Russian Federation: the experience of collaboration between the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists and the National Medical Research Center 12

S.A. Kuleva, N.D. Faseeva, S.V. Ivanova
Nomogram for the determination of primary-resistant forms of germ cell tumors in children 26

E.S. Ternovaya, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.P. Shcherbakov, S.R. Varfolomeeva, N.A. Rubtsova, G.V. Tereshchenko
Image defined risk factors in patients with neuroblastoma. Literature review 31

A.M. Suleymanova, S.S. Ozerov, V.Yu. Roshchin, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov, A.E. Druy, G.V. Tereshchenko, D.M. Konovalov, G.B. Sagoyan, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva
Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a description of the experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review 44

I.L. Davydkin, Yu.A. Gergel, D.A. Kudlay, I.V. Kurtov, E.O. Danilova, T.P. Kuzmina, K.V. Naumova
Research of adaptation mechanisms of regulation of microcirculatory beds in patients with hemophilia 54

LITERATURE REVIEWS

Yu.V. Dinikina, M.B. Belogurova, I.E. Govorov, Z.Kh. Gamzatova, T.M. Pervunina, E.V. Komlichenko
Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach 59

CLINICAL CASES

R.I. Izmozherova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, N.D. Faseeva, S.A. Tyatkov
Case of successful treatment of neuroaspergillosis in oncological 68

E.A. Mikhailova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, A.S. Artemyeva, A.V. Khokhlova, I.A. Burovik, A.B. Kosichkina
Adverse outcome of mucormycosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma (clinical observation) 72

E.L. Krivosheina, T.S. Mikhailova
Clinical case of hemolytic disease of the newborn with incompatibility of the blood of the mother and fetus in the "minor" erythrocyte antigen 77

CONTENTS

PAGE OF THE NURSE

- D.V. Litvinov, N.V. Myakova, Yu.A. Shifrin, O.V. Pimenova*
Technique for the cultivation and use of antineoplastic or immunobiological preparations 83

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

- From edition 85
Late effects of antitumor treatment on the musculoskeletal system 86

CASE STUDY

- G.B. Sagoyan, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, T.N. Galyan, A.V. Filin, M.A. Rakov, E.V. Feoktistova, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva*
Focal nodular liver hyperplasia as a late complication that occurs after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with neuroblastoma (clinical case and literature review) 94

SCIENCE NEWS

- A.M. Suleymanova, D.Yu. Kachanov*
Report on the First International Congress on Rare Tumors
“Rare Tumors. Fundamental and Clinical Achievements” 103

OUR HISTORY

- L.A. Durnov: on the way to the 90th birthday 105

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

- #NODGO2019 106
The 3rd Meeting of EurADO in Minsk 106
The President of NSPHO was awarded the Order “For Merit to the Fatherland” 107
Embolization Forum “Sphere” 107
V International Cancer Forum “White Nights – 2019” 107
Scientific and practical historical seminar “Readings in pediatric oncology.
On the way to the 90th birthday of L.A. Durnov” 108
IV School for the Diagnosis and Treatment of Embryonic Tumors 108

О развитии службы детской онкологии и гематологии в России



Д.м.н., профессор Г.А. Новичкова

За последние месяцы произошли важные изменения в структуре службы детской онкологии и гематологии в России. В апреле 2019 г. генеральным директором НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была утверждена д.м.н., профессор Галина Анатольевна Новичкова, что позволило продолжать линию развития детской онкологии и гематологии в России.

Также особое внимание необходимо уделить формированию единой профессиональной организации — Российского альянса детских гематологов и онкологов, который объединил в себе опыт 2 организаций — Национального общества детских гематологов и онкологов и Российского общества детских онкологов.

Особое место в данном процессе занимает журнал нашего сообщества — РЖДГО. Этот номер стал наиболее представительным в рамках включения авторов из различных центров и отделений России.

С уверенностью смотря в будущее, надеемся на вашу поддержку в формировании единого профессионального сообщества в детской онкологии-гематологии.

Редакция РЖДГО

Академику РАН Владимиру Георгиевичу Полякову – 70 лет

14 сентября 2019 г. В.Г. Полякову исполнилось 70 лет. Владимир Георгиевич известен как видный ученый в области детской онкологии. Основным направлением его научной и практической деятельности стало изучение труднейшего раздела онкологии, посвященного злокачественным новообразованиям головы и шеи у детей и подростков.

В 1973 г. он окончил педиатрический факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова и с 1975 г. вся его последующая жизнь была неразрывно связана с детской онкологией. С января 1976 г. В.Г. Поляков работает в отделении детской онкологии Всесоюзного онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР. В 1980 г. им была защищена кандидатская диссертация, а в 1992 г. — диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук («Клинические аспекты и лекарственное лечение сарком мягких тканей головы и шеи у детей»). В феврале 1997 г. В.Г. Полякову присвоено ученое звание профессора.



Академик РАН В.Г. Поляков

С 1994 г. он является руководителем отделения опухолей головы и шеи Онкологического центра им. Н.Н. Блохина.

Важное место в деятельности В.Г. Полякова занимают инициативы, связанные с разработкой органосохраняющих методов лечения опухолей глаза и орбиты, рака щитовидной железы, опухолей печени и почек. В отделении разрабатываются новые методики лечения ретинобластомы и сарком мягких тканей. В практику лечения ретинобластомы внедрены внутриартериальная суперселективная химиотерапия, а также интравитреальное введение химиопрепаратов, позволяющие достигнуть 90 % выздоровлений при отличном косметическом и функциональном эффекте. Внедряются комбинированные методы с включением расширенных хирургических вмешательств при опухолях основания черепа и головного мозга. Большое внимание уделяется больным с диссеминированными формами заболеваний. Созданные и усовершенствованные современные протоколы лечения детей с солидными злокачественными опухолями позволили повысить уровень выживаемости больных при различной опухолевой патологии не менее чем на 20–30 %.

С 2001 г. Владимир Георгиевич Поляков занимал должность заместителя директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (ныне — Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)), с 2019 г. — советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. С 2011 г. — академик РАМН, с 2014 г. — академик РАН.

С 2005 г. Владимир Георгиевич возглавляет кафедру детской онкологии Российской медицинской академии последипломного образования (ныне — Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования).

В.Г. Поляков автор 682 печатных работ, 5 коллективных монографий, 11 методических рекомендаций и врачебных пособий. При консультации и под его руководством выполнены и защищены 4 докторские и 22 кандидатские диссертации. В работах В.Г. Полякова и его учеников отражены сложнейшие для диагностики и лечения актуальные вопросы детской онкологии. Обоснованы различные аспекты хирургических вмешательств при гепатобластоме с проведением предоперационной химиотерапии у детей грудного возраста, что значительно повысило возможности проведения радикальных хирургических вмешательств у больных, ранее считавшихся инкурабельными.

Владимир Георгиевич Поляков выполняет большую общественную работу. Долгое время он был главным детским онкологом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Он является членом Общества онкологов Москвы, президентом «Российского общества детских онкологов», членом объединенного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, членом докторского совета Центра, заместителем председателя ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии, членом ученого совета Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей и РМАНПО, членом исполкома Союза педиатров России, членом Международной ассоциации детских онкологов (SIOP), членом правления «Ассоциации педиатров России», членом правления «Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенологии стран СНГ и Евразии» (с 2013 г.). Владимир Георгиевич — главный редактор журнала «Онкопедиатрия», член редколлегии журналов: «Вестник онкологии РОНЦ», «Фармакотерапия в педиатрии», «Детская хирургия», «Тиреоидология», «Поддерживающая терапия в онкологии», «Опухоли головы и шеи», «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина», «Journal of Clinical Oncology».

Доброжелательное отношение к коллегам, больным и студентам в сочетании с высочайшим авторитетом, готовностью в любую минуту прийти на помощь и высокой требовательностью к себе и членам коллектива, говорят о нем как о незаурядной личности.

Научная и практическая работа В.Г. Полякова отмечена значком «Отличнику здравоохранения», грамотой Министерства здравоохранения СССР, медалью «850-летие Москвы», медалью к Ордену «За заслуги перед Отечеством» II степени, также он является лауреатом премии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина за 2003 и 2005 гг.

В день юбилея мы сердечно поздравляем его и желаем крепкого здоровья, творческих сил и энергии, тепла и счастья.

Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра*

К.И. Киргизов¹, С.А. Коган², Я.А. Ердмаева², Г.М. Муфтахова¹, Т.Г. Шляхтина², Д.В. Бирлюкова¹,
Г.И. Серик¹, Г.А. Новичкова², С.Р. Варфоломеева¹, А.Г. Румянцев^{1,2}

¹РОО Национальное общество детских гематологов и онкологов; Россия, 107143, Москва, ул. Тагильская, 4, стр. 5, помещ. XXVI, комн. 16; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов kkirgizovru@gmail.com

Основой построения вертикально-интегрированной системы управления в сфере здравоохранения в Российской Федерации становится модель функционирования национальных центров. Одним из ключевых компонентов в достижении успеха является взаимодействие национального центра с ведущим национальным обществом.

Целью статьи является представление опыта совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) с Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) в области развития детской онкологии-гематологии в Российской Федерации. В целях реализации поставленной задачи по построению системы организации медицинской помощи детям в детской онкологии-гематологии была реализована комплексная программа развития, которая включала сбор данных о структуре службы посредством анкетирования в регионах, получение экспертного мнения и последующее создание паспорта службы с использованием визуализации данных. Кроме того, отражен опыт создания профессиональных стандартов и концепция единого подхода в области подготовки кадров по специальностям «Детская онкология» и «Гематология» с использованием технологии непрерывного медицинского образования. Результатом работы стало формирование единого плана организации службы детской онкологии-гематологии, разработанного НОДГО совместно с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при поддержке Национальной медицинской палаты и под руководством Минздрава России.

Ключевые слова: дети, служба детской онкологии-гематологии, страны СНГ, профессиональный стандарт, клинические рекомендации, инфографика, картографирование, субъекты Российской Федерации

Для цитирования: Киргизов К.И., Коган С.А., Ердмаева Я.А., Муфтахова Г.М., Шляхтина Т.Г., Бирлюкова Д.В., Серик Г.И., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):12–25.

The development of pediatric oncology-hematology in the Russian Federation: the experience of collaboration between the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists and the National Medical Research Center*

K.I. Kirgizov¹, S.A. Kogan², Ya.A. Erdomaeva², G.M. Muftakhova¹, T.G. Shlyakhtina², D.V. Birlyukova¹,
G.I. Serik¹, G.A. Novichkova², S.R. Varfolomeeva¹, A.G. Rumyantsev^{1,2}

¹National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; room 16, room XXVI, Bldg. 5, 4 Tagilskaya St., Moscow, 107143, 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 basis for constructing a vertically integrated management system in the healthcare sector in the Russian Federation is the model of functioning of national centers. One of the key components in achieving success is the interaction of the national center with a leading national society.

The aim of the article is to present the experience of joint work of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO) with the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology in the field of development of pediatric oncology-hematology in the Russian Federation. In order to accomplish the task of building a system for organizing medical care for children in pediatric oncology-hematology, a comprehensive development program was implemented, which included collecting data on the structure of the service through questionnaires in the regions, obtaining expert opinion and the subsequent creation of a service passport using data visualization. In addition, the experience of creating professional standards and the concept of a unified approach in the field of training in the specialties “Pediatric Oncology” and “Hematology” using the technology of continuing medical education are reflected.

* По материалам доклада на Всемирном противораковом конгрессе — 2018.

* According to the materials of the report by the World Cancer Congress — 2018.

The result of the work was the formation of a single plan for the organization of the service of pediatric oncology-hematology, developed by the NSPHO in conjunction with the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology with the support of the National Medical House and under the leadership of the Ministry of Health of Russia.

Key words: children, pediatric oncology-hematology service, CIS countries, professional standard, clinical guidelines, infographics, mapping, subjects of the Russian Federation

For citation: Kirgizov K.I., Kogan S.A., Erdomaeva Ya.A., Muftakhova G.M., Shlyakhtina T.G., Birlyukova D.V., Serik G.I., Novichkova G.A., Varfolomeeva S.R., Rumyantsev A.G. The development of pediatric oncology-hematology in the Russian Federation: the experience of collaboration between the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists and the National Medical Research Center. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(3):12–25.

Информация об авторах

К.И. Киргизов: к.м.н., ответственный секретарь РОО НОДГО, заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kkirgizovru@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
С.А. Коган: к.м.н., врач-методист научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и телемедицинских технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sakogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-2671>
Я.А. Ердомаева: лаборант-исследователь научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и телемедицинских технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yana-yangut@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3810-1398>
Г.М. Муфтахова: к.м.н., координатор международных проектов РОО НОДГО, главный врач НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>
Т.Г. Шляхтина: ведущий специалист научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и телемедицинских технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tgserik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0422-6213>
Д.В. Бирлюкова: к.м.н., специалист РОО НОДГО, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>
Г.И. Серик: координатор проектов РОО НОДГО, e-mail: galina.serik.nodgo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1974-7940>
Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, исполнительный директор РОО НОДГО, заместитель директора по научной и клинической работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент РОО НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Information about the authors

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kkirgizovru@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
S.A. Kogan: Cand. of Sci. (Med.), Physician-Methodist of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Telemedicine Technologies Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sakogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-2671>
Ya.A. Erdomaeva: Research Doctor of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Telemedicine Technologies Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana-yangut@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3810-1398>
G.M. Muftakhova: International Project Coordinator of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Head Physician Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>
T.G. Shlyakhtina: Leading Specialist of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Telemedicine Technologies Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tgserik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0422-6213>
D.V. Birlyukova: Cand. of Sci. (Med.), Specialist of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>
G.I. Serik: Project Manager of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: galina.serik.nodgo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1974-7940>
G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Вклад авторов

К.И. Киргизов: анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
С.А. Коган: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы
Я.А. Ердомаева: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы
Г.М. Муфтахова: сбор данных, анализ полученных данных, анализ научного материала, составление резюме
Т.Г. Шляхтина: разработка дизайна статьи, сбор данных
Д.В. Бирлюкова: сбор данных, анализ научного материала
Г.И. Серик: разработка дизайна статьи, сбор данных, литературное редактирование
Г.А. Новичкова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи
С.Р. Варфоломеева: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи
А.Г. Румянцев: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Authors' contributions

K.I. Kirgizov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

S.A. Kogan: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, design of the article, preparation of a list of references

Ya.A. Erdomaeva: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references

G.M. Muftakhova: data collection, analysis of the data obtained, analysis of scientific material, composing a resume

T.G. Shlyakhtina: design of the article, data collection

D.V. Birlyukova: data collection, analysis of scientific material

G.I. Serik: design of the article, data collection, literary editing

G.A. Novichkova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

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

A.G. Rummyantsev: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, 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 рамках развития системы здравоохранения Российской Федерации (РФ) внедряются инновационные подходы, которые включают современные технологии в организации консультативной помощи пациентам и подготовке кадров («цифровизация» здравоохранения) [1, 2], укрупнение медицинских специальностей, взаимодействие ведущих медицинских исследовательских центров в рамках совместных проектов с профессиональными медицинскими сообществами [3, 4].

Развитие медицинской помощи детскому населению по профилю «детская онкология и гематология» ведется в рамках совместной деятельности Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и ряда других федеральных медицинских организаций (МО): НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Российской детской клинической больницы и др. Сотрудничество осуществляется под руководством Национальной медицинской палаты (НМП) и Минздрава России с учетом показателей национальных проектов и федеральных программ государства.

Текущие перспективы развития медицинской помощи детям по профилю «детская онкология и гематология» определены в национальном проекте «Здравоохранение». Так, основным ориентиром программы по борьбе с онкологическими заболеваниями является снижение смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) до 185 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г., что отражено в Указе Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации до 2024 г.». В данном Указе приоритетной задачей стоит повышение к 2024 г. ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет.

Особо в рамках развития онкологической службы оговаривается увеличение доли ЗНО, выявленных

на ранних стадиях (I–II стадии), увеличение удельного веса больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, и снижение показателя одногодичной летальности пациентов с данной группой заболеваний.

Ежегодно в мире более 200 тыс. детей заболевают ЗНО [5]. Несмотря на то, что число детей со ЗНО несравнимо меньше взрослых пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, положительный экономический потенциал, связанный с успешным лечением детей гораздо выше, — излечившийся ребенок способен к активному труду на протяжении всей жизни, может иметь здоровое потомство [6].

Важными составляющими, повышающими шансы детей со ЗНО на выздоровление, являются:

1. Совершенствование ранней диагностики и повышение уровня знаний медицинских сотрудников в области детской онкологии и гематологии (онкологическая настороженность).
2. Обеспеченность медицинскими кадрами по специальностям «Детская онкология» и «Гематология».
3. Организация диагностики и лечения согласно клиническим рекомендациям (КР) и стандартам в рамках мультицентровых протоколов.
4. Внедрение информационных технологий в области диагностики и терапии детей со ЗНО, оптимизация учета и мониторинга данной группы заболеваний у детей.
5. Создание многоцентровых исследовательских групп под руководством федеральных центров с обеспечением «зеленой полосы» для оптимизации продолжительности диагностического периода на догоспитальном этапе [7–9].
6. Развитие реабилитационной помощи детям, излеченным от ЗНО.
7. Совершенствование паллиативной помощи детям с онкологическими заболеваниями.
8. Развитие международного сотрудничества в сфере улучшения диагностики и лечения детских гематологических и онкологических заболеваний у детей, трансфер технологий.

В свою очередь, каждый из субъектов РФ имеет свою уникальную модель организации медицинской

помощи детям по профилю «детская онкология и гематология» в связи с влиянием множества факторов — от ландшафтных особенностей региона и его площади до учета специфики организационной структуры службы педиатрии и наличия сотрудничества с соседними субъектами РФ в структуре федерального округа и федеральными центрами. Эти факторы, а также особенности регистрации детей со ЗНО, сказываются на неоднородности показателей заболеваемости и общей выживаемости детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в различных регионах РФ [10, 11].

В целях унифицированного отображения структуры организации медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями может использоваться инфографика, которая как метод визуализации большого массива данных [12] широко применяется специалистами различных областей. Опыт зарубежных публикаций показывает успешное применение инфографики в медицине для обучения врачей [13], популяризации научных знаний [14], информирования специалистов смежных специальностей [15], просвещения населения [16].

Одним из отдельных видов инфографики являются инфографические карты, которые используют для отображения территориальных особенностей и установления связей между субъектами страны. Метод создания инфографических карт может быть использован для паспортизации службы детской онкологии-гематологии в субъектах РФ.

Внедрение системы непрерывного медицинского образования (НМО) является актуальной задачей и позволяет добиваться постоянного обновления знаний специалистов [17], это особенно важно в контексте постоянно обновляющихся знаний по профилю «детская онкология и гематология». В настоящий момент идет постепенный переход на систему НМО, в чем активное участие принимают профессиональные сообщества [18, 19].

Одной из задач, стоящих перед организаторами медицинской помощи детям со ЗНО, является создание единых программных продуктов, направленных на раннюю диагностику опухолевых заболеваний у детей. Низкий уровень онкологической настороженности врачей усугубляется отсутствием знаний о детских гематологических и онкологических заболеваниях в семьях, образовательных организациях и обществе в целом.

Одним из ключевых вызовов последних десятилетий является объединение специальностей «Детская онкология» и «Гематология» в единую специальность «Детская онкология-гематология» с подготовкой нового порядка помощи детям взамен Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология», утвержденного приказом № 560н Минздрава России от 31.10.2012 (зарегистрирован в Минюсте России 22.03.2013 за № 27833). В настоящее время изменен список главных внештатных детских специалистов Минздрава России (приказ

№ 553 от 23.08.2018 «О внесении изменений в приказ № 444»), введена должность «Главный внештатный детский специалист онколог-гематолог». В связи с этим НМП поручила НОДГО совместно с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработать профессиональный стандарт (ПС) врача-детского онколога-гематолога. Также НОДГО была поручена разработка ПС по гематологии и трансфузиологии в рамках уже существующих специальностей.

Развитие службы детской онкологии-гематологии в России невозможно без трансляции опыта и укрепления партнерских отношений. В целях улучшения результатов лечения ЗНО у детей ряд стран объединяются в регионы, связанные общими закономерностями развития, например Европа, Северная Америка, страны Азии и др. [20]. Одним из значимых регионов является Содружество Независимых Государств (СНГ), или Евразия. В него входят страны, которые объединены общей историей и единым языком межгосударственного общения: Азербайджан, Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Монголия, Россия, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан и Украина. Для определения перспектив развития служб стран СНГ, в том числе и России, и улучшения исходов лечения у детей со ЗНО требуется оценка текущей ситуации в данной области.

Одним из форматов ситуационного анализа в управлении является метод SWOT, который заключается в выявлении внутренних и внешних факторов, определяющих проблемы и перспективы развития. SWOT — аббревиатура, которая включает следующие компоненты: сильные стороны (S — strengths), слабые стороны (W — weaknesses), возможности (O — opportunities) и угрозы (T — threats) [8]. Работа в рамках SWOT строится на определении указанных выше параметров с последующим анализом и принятием дальнейших решений, данный подход показал свою эффективность и в здравоохранении [21, 22].

Вышеперечисленное определило **цель данной статьи** как представление опыта совместной работы НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в области развития детской онкологии-гематологии в РФ.

Исходя из цели, поставлены следующие задачи:

1. Представить алгоритм взаимодействия НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством НМП и Минздрава России.

2. Представить основные пункты плана развития медицинской помощи детям по профилю «детская онкология и гематология» для РФ:

- организация процесса создания ПС, КР, моделей пациентов для оказания в равной степени качественной и доступной медицинской помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Их внедрение на территории РФ;

- разработка и внедрение Паспорта службы детской онкологии-гематологии для каждого из субъек-

тов РФ в табличном и инфографическом форматах с возможностью оценки состояния службы и регулярного обновления;

- формирование единых подходов в области подготовки медицинских кадров по специальностям «Детская онкология» и «Гематология» на базе технологии НМО;

- совершенствование ранней диагностики ЗНО у детей и повышение онкологической настороженности среди врачебного сообщества и членов гражданского общества.

3. Поделиться опытом трансляции достижений в организации медицинской помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями России в страны Евразии (СНГ) и обратно.

Материалы и методы

В целях выполнения поставленной задачи по построению единой системы организации медицинской помощи детям в области детской онкологии-гематологии была реализована комплексная программа развития, которая включала сбор данных о структуре службы посредством анкетирования, получения экспертного мнения и последующим созданием Паспорта службы с использованием визуализации данных.

ПС «Врач-детский онколог-гематолог» был разработан группой экспертов НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева согласно методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ. Они неоднократно обсуждались ведущими специалистами России в целях внесения правок и предложений. Кроме того, проходило обсуждение на открытых профессиональных площадках, в Минздраве России.

Работа по созданию Паспорта профильной службы состояла из следующих этапов: обзор литературы (суммация опыта), разработка анкеты и прототипа карты, анкетирование главных внештатных детских специалистов онкологов и гематологов субъектов РФ, анализ и кодирование информации, создание инфографических карт, представление результатов работы в Министерство здравоохранения РФ и профессиональному сообществу, применение инфографических карт в работе.

Паспорт включал в себя сведения о МО, оказывающих медицинскую помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, о территориальной доступности диагностических процедур, об оснащенности службы в субъекте РФ, о применяемых методах (протоколах) лечения и другие данные.

Аналитическая работа по взаимодействию с ведущими специалистами по детской гематологии и онкологии стран Евразии, в том числе и РФ, была разделена на 2 этапа:

1. Заполнение данных в едином формате для ситуационного анализа по странам (в формате SWOT) и их обсуждение в рамках онлайн-конференций.

2. Повторное обсуждение ситуационного анализа и определение единых для региона параметров SWOT на очной встрече в Москве на площадке НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, формирование совместных проектов (инициатив) на основе объединенного SWOT-анализа. Инициаторами формирования рабочей группы и выполнения SWOT-анализа стали Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО. Данные, полученные в рамках SWOT-анализа, были объединены и проанализированы для определения закономерностей и получения ориентировочных данных по заболеваемости и особенностям оказания помощи детям, страдающим ЗНО, на территории стран СНГ.

Результаты

На первом этапе был разработан алгоритм взаимодействия НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством НМП, Минздрава России и определен План развития медицинской помощи детям по профилю «детская онкология и гематология» (рис. 1).

Были сформированы приоритетные направления:

- создание единой профессиональной среды за счет внедрения профессиональных и образовательных стандартов, разработка КР;
- НМО и подготовка кадров по специальностям «Детская онкология» и «Гематология», а также обучение врачей первичного звена — педиатров и врачей других специальностей — выявлению ранних признаков онкозаболеваний;
- сбор информации и разработка Паспортов профильной службы на территории РФ, представление их в наглядном формате инфографических карт;
- применение информационных технологий в детской онкологии-гематологии;
- сотрудничество с ВОЗ и Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды в контексте работы со странами Евразии и формированием Евразийского альянса детских онкологов (ЕврАДО);
- иные инициативы: совершенствование нормативной базы и вопросы лекарственного обеспечения.

Разработка профессиональных стандартов и клинических рекомендаций

Итогом совместной работы с НМП стала разработка следующих ПС: врач-гематолог, врач-детский онколог-гематолог, врач-трансфузиолог. Каждый из ПС был обсужден профессиональной аудиторией. Правки и предложения поступали в среднем от 30–40 специалистов по каждому документу, что позволило подготовить всесторонне развернутый документ.

Непрерывное медицинское образование

Работа в системе НМО и ее развитие были направлены как на детскую онкоологию-гематологию («специалитет»), так и в область педиатрии и дет-



Рис. 1. Взаимодействие НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО

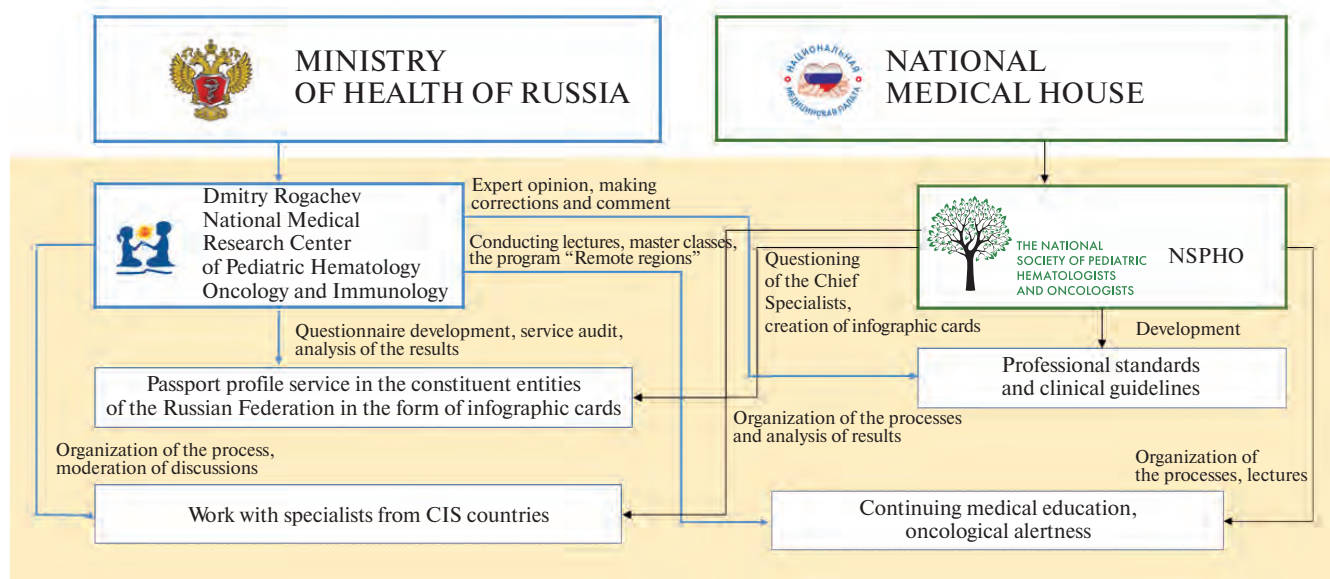


Fig. 1. Interaction Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and NSPHO

ской хирургии («онкологическая настороженность»). НОДГО в рамках работы координационного совета является зарегистрированным на портале НМО провайдером. Это дает Обществу право подавать заявки на аккредитацию образовательных мероприятий и электронных учебных модулей для получения зачетных единиц (ЗЕТ). Указанная работа велась совместно с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и другими ведущими федеральными медицинскими центрами. Строгая оценка, которую проходит каждое мероприятие, получающее право присвоения ЗЕТ, гарантирует его соответствие установленным критериям качества. Специалисты НОДГО являются экспертами Совета в оценке заявок как на мероприятия, так и на электронные модули, что говорит о высокой оценке работы Общества.

Максимальное число баллов за 1 рабочий день составляет 6 ЗЕТ. Так, например, за полный курс лекций в рамках программы НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева «Дальние регионы» участники получают 12 ЗЕТ.

НОДГО проводит совместные циклы НМО и с другими провайдерами. Примером такого сотрудничества являются циклы с Первым медицинским каналом (www.1med.tv), уже были проведены 3 онлайн-школы.

Всего НОДГО за 2018 г. проучены 2000 врачей различных специальностей.

Подтверждением прохождения циклов является получение специалистом индивидуального кода подтверждения (код — буквенно-числовая комбинация, состоящая из 13 символов: XXXX-XXXXXXXXXX).

Таблица 1. Анкетирование врачей на образовательных мероприятиях, 2017–2018 гг.

Table 1. Questioning of doctors at educational events, 2017–2018

Варианты ответа <i>Answer options</i>	Число респондентов <i>Number of respondents</i>									
	IX Совещание НОДГО <i>IX Meeting NSPHO</i>		II Школа по эмбриональным опухолям <i>II School of Embryonic Tumors</i>		«Дальние регионы», Ставрополь <i>“Remote regions”, Stavropol</i>		«Дальние регионы», Екатеринбург <i>“Remote regions”, Yekaterinburg</i>		Всего <i>Total</i>	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полностью удовлетворен <i>Totally satisfied</i>	157	62	71	94	37	66	36	59	301	70,25
Удовлетворен в достаточ- ной мере <i>Satisfied enough</i>	85	34	5	6	19	34	22	36	131	27,5
Частично удовлетворен <i>Partially satisfied</i>	11	4	0	0	0	0	2	3	13	1,75
Не удовлетворен <i>Not satisfied</i>	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0,5
Итого/Total	253	100	76	100	56	100	61	100	446	100

После обучения была получена обратная связь на предмет удовлетворенности содержанием и тематикой Программы образовательных мероприятий. В качестве примера приведен анализ 446 анкет обратной связи (табл. 1, рис. 2).

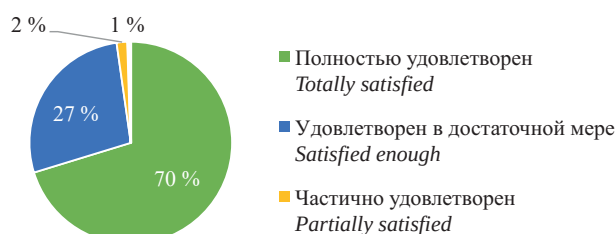


Рис. 2. Удовлетворенность участием в мероприятии НМО

Fig. 2. Satisfaction with participation in the event of continuing medical education

Паспортизация службы детской онкологии-гематологии в Российской Федерации

В рамках паспортизации службы детской онкологии-гематологии НОДГО, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и МО 3-го уровня заключили договоры о сотрудничестве (на декабрь 2018 г. – 71). В рамках совместной работы были подготовлены инфографические карты 85 субъектов РФ со следующими обозначениями (рис. 3): название административного центра; иконки и названия федеральных и региональных профильных центров (слева на карте); основная МО региона, где развернуты профильные койки (справа на карте); отметка самой территориально удаленной от профильных коек точки в регионе; наличие в регионе станции/отделения переливания крови; число коек по профилям, их расположение и цветовое кодирование; число мультицентровых протоколов, КР, применяемых в субъекте РФ; наличие консультативно-приема врача-гематолога и врача-детского онколога; локализация МО, где ведется прием (на территории субъекта или за пределами); проведение ЛТ, условия

оказания помощи (в онкологическом диспансере субъекта РФ, в детской клинической больнице или за пределами региона, с анестезиологическим пособием или без него); возможность визуализации (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)), на базе каких учреждений; возможность проведения телемедицинских консультаций; месторасположение и название учреждений, где оказывают реабилитационную помощь.

В ходе проекта были обновлены сведения о главных внештатных детских специалистах (педиатрах, детских онкологах и гематологах, детских хирургах, детских аллерголога-иммунологах).

Работа по созданию инфографических карт стала предпосылкой для создания схем оптимальных путей своевременной маршрутизации пациентов (рис. 4).

Трансфер технологий

В рамках реализации совместного проекта по трансляции знаний и технологий в страны Евразии (СНГ) был осуществлен SWOT-анализ текущего состояния оказания помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями в данных государствах и определены общие закономерности, характерные для всего региона (табл. 2).

На основании проведенного SWOT-анализа были выявлены основные проблемы в области детской онкологии-гематологии в странах Евразии (СНГ):

- в ряде случаев отсутствие данных о заболеваемости и результатах лечения ЗНО у детей;
- недостаток в финансировании диагностики и лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями;
- различный уровень доступности основных препаратов, высокотехнологичных методов лечения, сопроводительной терапии, реабилитации и паллиативной помощи;
- отсутствие единых стандартов лечения и КР для многих заболеваний;

ПАСПОРТ СЛУЖБЫ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ РЕСПУБЛИКИ/ КРАЯ/ОБЛАСТИ



Рис. 3. Инфографическая карта службы детской онкологии-гематологии: ЛТ – лучевая терапия; КП – консультативный прием; СПК – станция переливания крови; ОПК – отделение переливания крови; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ЦНС – центральная нервная система

PASSPORT OF THE CHILDREN'S ONCOLOGY-HEMATOLOGY SERVICE OF THE REPUBLIC/KRAY/REGION

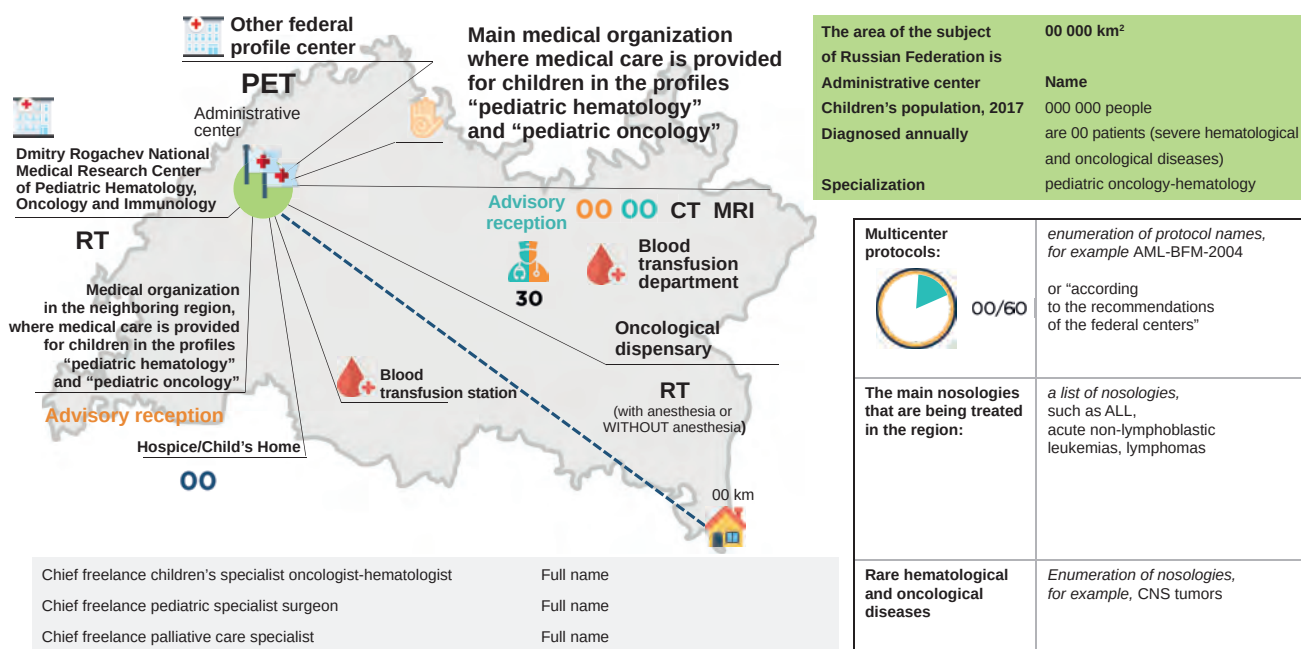


Fig. 3. Infographic card of the service of pediatric oncology-hematology: RT – radiation therapy; ALL – acute lymphoblastic leukemia; CNS – central nervous system

- низкий уровень онкологической настороженности в профессиональном сообществе и связанная с этим поздняя диагностика ЗНО у детей;
- отсутствие единых подходов в образовании врачей и медицинских сестер.

По результатам анализа выявленных проблем был обсужден ряд проектов, из которых были выделены 5 ключевых, которые реализуются силами постоянно действующей группы ЕвРАДО:

1. Научные исследования: создание единой системы учета ЗНО у детей (детского канцер-регистра) для стран Евразии.
2. Аспекты медицинской помощи: организация и развитие паллиативной помощи в странах Евразии.
3. Образование: единая образовательная программа в области детской онкологии-гематологии в странах Евразии.



Рис. 4. Пример маршрутизации пациента в детской онкологии-гематологии

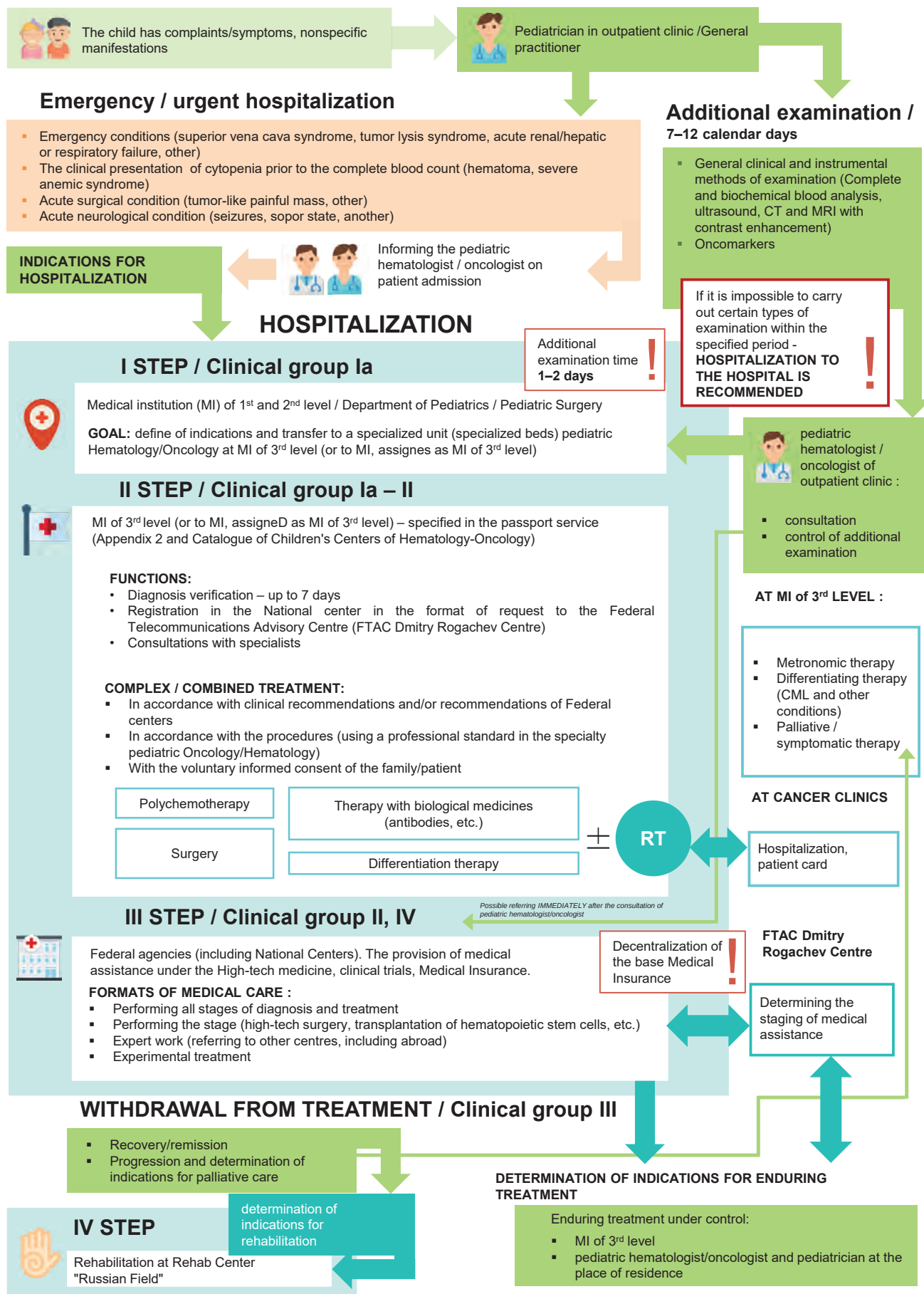


Fig. 4. An example of patient routing in pediatric oncology-hematology

Таблица 2. Объединенный SWOT-анализ по странам СНГ (общие закономерности)

Table 2. Combined SWOT analysis by CIS countries (general patterns)

Сильные стороны <i>Strengths</i>	Возможности <i>Capabilities</i>
• Единые подходы к организации детского здравоохранения <i>Unified approaches to the organization of the children's health care</i> • Схожие подходы к диагностике и лечению ЗНО у детей (в ряде стран — единые национальные рекомендации) <i>Similar approaches to the diagnosis and treatment of the children's MNP (in a number of countries — unified national recommendations)</i> • Поддержка и финансирование со стороны государства <i>Support and funding from the government</i> • Высокомотивированные специалисты <i>Highly motivated specialists</i> • Возможность использовать единый язык общения <i>Ability to use the common language for communication</i>	• Создание совместных программ в области развития системы детского здравоохранения <i>Establishment of joint programs in the development of the children's health care system</i> • Создание единой системы учета детей со ЗНО (детский канцер-регистр) <i>Establishment of a single recording system of the children with MNP (children's cancer register)</i> • Развитие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и других высокотехнологичных методов лечения <i>Development of the hematopoietic stem cell transplantation and other hi-tech treatment methods</i> • Увеличение числа мультицентровых клинических исследований с включением в них всех стран СНГ <i>Increase in the number of the multicentre clinical researches with the inclusion of all CIS countries</i> • Создание совместных образовательных программ <i>Creation of joint educational programs</i>
Слабые стороны <i>Weak sides</i>	Угрозы <i>Threats</i>
• Не всегда должное финансирование службы детской онкологии-гематологии <i>The financing of the pediatric oncology-hematology is not always properly</i> • Нехватка доступа к высокотехнологичным методам диагностики и лечения, ряду лекарственных препаратов <i>There is lack of access to hi-tech diagnosis and treatment methods and to a number of medicines</i> • Отсутствие единых стандартов лечения для многих заболеваний <i>There are no common treatment standards for many diseases</i> • Низкая академическая активность <i>Low academic activity</i> • Нехватка специалистов <i>Shortage of specialists</i> • Отсутствие центров реабилитации и паллиативной помощи детям, в ряде стран — низкий уровень сопроводительной терапии <i>There are no reconditioning centers and children's palliative care centers, and in a number of countries there is a low level of the accompanying therapy</i> • Поздняя диагностика онкологических заболеваний у детей <i>Late diagnosis of the oncological diseases in children</i>	• Финансовые трудности (снижение зарплат, нехватка медикаментов и расходных материалов) <i>Financial difficulties (wage reduction, lack of medicines and consumables)</i> • Уменьшение государственной поддержки <i>Reduced government support</i> • Усиление государственного контроля (судебное преследование) <i>Strengthening of state control (prosecution)</i>

4. Организация детского здравоохранения: формирование единых подходов к организации помощи детям со ЗНО на территории Евразии.

5. Развитие образования медицинских сестер в странах Евразии.

Иные инициативы

В рамках иных инициатив выполнялись анализ нормативных актов и проработка вопросов лекарственного обеспечения детей с гематологическими и онкологическими недугами. Был выполнен анализ нормативной базы в области детской онкологии и гематологии, сформулированы предложения. Так, в целях совершенствования *ранней диагностики* требуется выпуск дополнений к приказу Минздрава России № 514н от 10.08.2017 «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» с введением новых групп учета на основании групп риска по развитию ЗНО (недоношенные,

маловесные дети, дети с генетическими синдромами и др.). Совершенствование системы учета детских онкологических заболеваний с постепенным выведением их в отдельные системы с закреплением на законодательном уровне (по примеру взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, учет которых регламентируется приказом Минздрава России № 135 от 19.04.1999 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра»). В настоящее время учет детей ведется в составе взрослого канцер-регистра и поэтому информация поступает разрозненно, имеющаяся статистическая отчетность не позволяет в должной мере проводить оценку качества лечения и отдаленных результатов терапии. В ряде случаев показатели общей выживаемости могут быть значимо улучшены при расширении перечня заболеваний, в отношении которых проводится скрининг согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 «О массовом обследовании новорожденных

детей на наследственные заболевания». В частности, требуется поэтапное внедрение новых методов скрининга на основе современных технологий, включая TREC/KREC.

Обсуждение

В целях оптимизации диагностики и лечения детей с гематологическими и онкологическими болезнями удалось объединить усилия НОДГО, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НМП и заручиться поддержкой Минздрава России, ВОЗ и Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды.

В рамках поставленных задач по реализации Плана развития медицинской помощи детям по профилю «детская онкология и гематология» удалось сформулировать приоритетные направления, которые и были реализованы совместными усилиями.

Одной из ключевых задач является четкий учет и регистрация детей со ЗНО для определения потребностей и фиксации результатов терапии — этот вопрос связан не только с необходимостью статистической обработки и представления данных, но и с планированием затрат. Актуальные сведения о потенциале службы детской онкологии-гематологии в каждом из субъектов РФ и в целом по стране станут базисом для планирования программ ранней диагностики и скрининга ЗНО у детей [23], обеспечения оптимальной маршрутизации пациентов [8, 9], прогнозирования объема потребления лекарственных средств [24], планирования объема подготовки врачей и медицинских сестер [25], обмена информацией с МО различных уровней, организации объема паллиативной помощи [26].

В ходе совместной деятельности по паспортизации службы детской онкологии-гематологии было выявлено, что в ряде субъектов РФ отмечается недостаток коек, отсутствуют специалисты онкологии-гематологи, нет возможности проведения некоторых необходимых видов диагностики (радиоизотопная, иммуногистохимия, иммунофенотипирование и т. д.).

Одним из ключевых аспектов развития помощи, по данным полученного экспертного мнения главных внештатных детских специалистов, является оптимизация системы расчетов в лечении детских онкологических заболеваний за счет формирования единых подходов в системе ОМС, ВМП и других источников финансирования с учетом реальных затрат и определение оптимальной модели референса патологического материала и визуализации с формированием референсного центра на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, с включением данных услуг в оплату в системе ОМС с внесением изменений в Федеральный закон № 326 «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Программу государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Кроме того, отмечено, что в целях реализации всех возможностей КР требуется дальнейшая доработка Порядка

назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденного приказом Минздрава России № 1175н от 20.12.2012, где будет упрощен доступ детей со ЗНО к незарегистрированным препаратам, равно как и расширен перечень препаратов, не допускающий использование дженериков и биоаналогов.

При определении показателей заболеваемости отмечено, что в настоящее время статистические формы по заболеваемости и смертности в РФ основаны на кодах МКБ-10, которые в основном ориентированы на взрослое население, поэтому для ряда нозологических форм оценить данные показатели не представляется возможным. С учетом изложенного, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, для классификации ЗНО у детей должна использоваться Международная классификация опухолей у детей (ICCC-3), основанная на морфологических кодах. Этот вопрос является крайне актуальным в контексте внедрения обновленной системы учета и паспортизации.

SWOT-анализ показал значимые различия в странах Евразии (СНГ) по ряду ключевых параметров. Так, в ряде стран отсутствуют базовые диагностические технологии (иммуногистохимические исследования, цитогенетика и др.), что делает невозможным на текущий момент выполнение единых протоколов. Этот вопрос может быть решен в рамках налаживания кооперации в регионе. Решение проблем невозможно без участия руководства стран Евразии (СНГ) и развития системы детского здравоохранения. Требуется урегулирование и других вопросов, связанных с необходимостью создания единых программ, направленных на раннюю диагностику ЗНО у детей, так как многие специалисты отметили эту проблему как одну из ведущих в регионе.

Заключение

Сотрудничество НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в области детской онкологии и гематологии в РФ оказалось плодотворным и позволило решить широкий круг проблем, выявить слабые точки и определить дальнейшие действия по улучшению работы профильной службы.

Были сформулированы предложения, реализация которых будет способствовать снижению заболеваемости и смертности детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, а также повышению качества оказания медицинской помощи детскому населению.

1. Разработка региональных программ с целевыми индикаторами по снижению смертности от ЗНО.
2. Создание межрегиональных детских центров по профилям «детская гематология» и «детская онкология» под управлением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.
3. Предупреждение развития инфекционных осложнений в процессе специфической терапии, создание в МО отделов инфекционного контроля.
4. Принципиальные изменения постдипломной подготовки кадров (междисциплинарная онкология-гематология).

5. Катамнестическое наблюдение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

6. Повышение достоверности статистических данных путем создания системы учета детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями и внесением изменений в имеющуюся статистическую отчетность, ее приближение к международным стандартам.

7. Развитие медицинской помощи детям со ЗНО за счет оптимизации маршрутизации пациентов, расширения и унификации системы ОМС в детской онкологии-гематологии, в том числе с учетом высокотехнологичных методов лечения и пересмотра патологического материала и данных визуализации.

8. Содействие снятию административных барьеров для пациентов как в лекарственном обеспечении, так и в доступе к высокотехнологичным методам терапии (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунотерапия рака и др.).

В процессе сотрудничества была проведена оценка состояния службы детской онкологии-гематологии в России, в ходе которой заключены договоры о сотрудничестве НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с региональными МО 3-го уровня. Создана персонифицированная база данных руково-

дителей органов исполнительной власти субъектов РФ и главных внештатных детских специалистов онкологов и гематологов для осуществления научно-методического руководства.

Постепенный переход к системе подготовки кадров на основе аккредитации и накопления ЗЕТ подчеркивает ведущую роль профессиональных организаций в непрерывном образовательном процессе. НОДГО своевременно включилось в данный процесс, и в настоящее время принимает участие в определении путей развития НМО, формирования списка мероприятий, а также в оценке их качества. Члены НОДГО имеют уникальную возможность принять участие в работе каждого из названных выше элементов.

Разработанные и утвержденные ПС врача-гематолога, врача-детского онколога-гематолога и врача-трансфузиолога позволили определить наборы базовых навыков специалистов.

Анализ текущего состояния оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в странах Евразии (СНГ) определил ключевые проекты, работа будет продолжаться силами ЕврАДО. Это приведет к росту результатов лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Концепция развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 г. [Электронный ресурс]: http://www.oncology.ru/service/national_program/program/2010/concept_2020.pdf.
2. Key Studies in Medical Education from 2017: A Narrative Review. [Электронный ресурс]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30611896>.
3. Poyiadjis S., Wainwright L., Naidu G., Mackinnon D., Poole J. The Saint Silvan warning signs of cancer in children: Impact of education in rural South Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:314–6. doi:10.1002/pbc.22853.
4. Stubbings S., Robb K., Waller J., Ramirez A., Austoker J., Macleod U., Hiom S., Wardle J. Development of a measurement tool to assess public awareness of cancer. *Br J Cancer* 2009; 101 Suppl 2(Suppl 2):S13–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605385.
5. Hudson M.M., Link M.P., Simone J.V. Milestones in the curability of pediatric cancers. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2391–7. doi: 10.1200/JCO.2014.55.6571.
6. Howard S.C., Metzger M.L., Wilimas J.A., Quintana Y., Pui C.H., Robison L.L., Ribeiro R.C. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008;112(3):461–72. doi: 10.1002/cncr.23205.
7. Sankila R., Martos Jiménez M.C., Miljus D., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E., Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1972–80. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.013.
8. Murad A.A. Using geographical information systems for defining the accessibility to health care facilities in Jeddah City, Saudi Arabia. *Geospat Health* 2014;8(3):S661–9. doi: 10.4081/gh.2014.295.
9. Mattos A.S., Aguilera J., Salguero E.A., Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. *Colomb Med (Cali)* 2018;49(1):97–101. doi: 10.25100/cm.v49i1.3377.
10. Румянцев А.Г. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;4(1):30–6. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36. [Rumyantsev A.G. Acute myeloid leukemia in children. Prospects for the optimization of treatment (review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(1):30–6. (In Russ.)].
11. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал* 2012;6:4–9. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Ivanova A.A., Terletskaia R.N., Kosova S.A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* = Russian Pediatric Journal 2012;6:4–9. (In Russ.)].
12. Cook G., Krulwich R. The Best American Infographics 2016 (The Best American Series) Paperback – Mariner Books/October 4, 2016. 176 p. [Электронный ресурс]: <http://www.houghtonmifflinbooks.com/mariner>.
13. Arena R., Smirmaul B.P.C. Infographic: The need for a global healthy living medicine strategy. *Br J Sports Med* 2019;53(18):1193–4. doi: 10.1136/bjsports-2018-099696.
14. Ebrahimabadi M., Rezaei K., Moini A., Fournier A., Abedi A. Infographics or video; which one is more effective in asthmatic patients' health? A randomized clinical trial. *J Asthma* 2018;5:1–8. doi: 10.1080/02770903.2018.
15. Scott H., Adams J., Osborne S., Jenkins E., Oliver C.W., Baker G., Mutrie N., Kelly P., Fawcner S. Infographic: Tomorrow's doctors want to learn more about physical activity for health. *Br J Sports Med* 2017;51(8):624–5. doi: 10.1136/bjsports-2016-096806.
16. Crick K., Hartling L. Preferences of Knowledge Users for Two Formats of Summarizing Results from Systematic Reviews: Infographics and Critical Appraisals. *PLoS One* 2015;10(10):e0140029. doi: 10.1371/journal.pone.0140029.
17. Moore D.E. Jr, Green J.S., Gallis H.A. Achieving desired results and improved outcomes: integrating planning and assessment throughout learning activities. *J Contin Educ Health Prof* 2009;29(1):1–15. doi: 10.1002/chp.20001.
18. Lipner R.S., Hess B.J., Phillips R.L. Jr. Specialty board certification in the United States: issues and evidence. *J Contin Educ Health Prof* 2013;33 Suppl 1:S20–35. doi: 10.1002/chp.21203.
19. Brennan T.A., Horwitz R.L., Duffy F.D., Cassel C.K., Goode L.D., Lipner R.S. The role of physician specialty board certification status in the quality movement. *JAMA* 2004;292(9):1038–43. doi: 10.1001/jama.292.9.1038.
20. Fallah P.N., Bernstein M. Unifying a fragmented effort: a qualitative framework for improving international surgical teaching collaborations. *Global Health* 2017;13(1):70. doi: 10.1186/s12992-017-0296-7.
21. Buttigieg S.C., Schuetz M., Bezzina F. Value Chains of Public and Private Healthcare Services in a Small EU Island State: A SWOT Analysis. *Front Public Health* 2016;4:201. doi: 10.3389/fpubh.2016.00201.
22. Niederwieser D., Balmoro H., Szer J., Gratwohl M., Aljurf M., Atsuta Y., Bouzas L.F., Confer D., Greinix H., Horowitz M., Iida M., Lipton J., Mohty M., Novitzky N., Nunez J., Passweg J., Pasquini M.C., Koda Y., Apperley J., Seber A., Gratwohl A. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):778–85. doi: 10.1038/bmt.2016.18.
23. Руководство по ранней диагностике рака [Guide to cancer early diagnosis]. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс]: <https://www.who.int/en/>.
24. Martei Y.M., Chiyapo S., Grover S., Hanna C., Dryden-Peterson S., Pusoentsi M., Shulman L.N., Tapela N. Methodology to Forecast Volume and Cost of Cancer Drugs in Low- and Middle-Income Countries *J Glob Oncol* 2018;4(1):1–8. doi: 10.1200/JGO.17.00114.
25. Al Lamki Z. Improving Cancer Care for Children in the Developing World: Challenges and Strategies. *Curr Pediatr Rev* 2017;13(1):13–23. doi: 10.2174/1573396312666161230145417.
26. Cancer control: diagnosis and treatment. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization, 2008. [Электронный ресурс]: <http://apps.who.int>.

Статья поступила в редакцию: 15.06.2019. Принята в печать: 26.08.2019.
Article was received by the editorial staff: 15.06.2019. Accepted for publication: 26.08.2019.

Номограмма для определения первично-резистентных форм герминогенных опухолей у детей

С.А. Кулева, Н.Д. Фасеева, 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: Светлана Александровна Кулева kulevadoc@yandex.ru

Введение. На сегодняшний день в детской практике стратификация пациентов с герминогенными опухолями проводится при первичном обследовании на основании лишь распространенности процесса и характера предшествующей операции, при этом не учитывается скорость снижения опухолевых маркеров.

Целью исследования стало создание номограммы для диагностики пролонгированного периода полуэлиминации (ПП) альфа-фетопротейна (АФП) у пациентов с герминогенными опухолями для выявления когорты больных с химиорезистентными процессами уже после индукционной полихимиотерапии и модификации их программы лечения с переходом на эскалированные и интенсифицированные режимы.

Материалы и методы. С 1996 по 2017 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 72 пациентов в возрасте до 18 лет с экстракраниальными герминогенными опухолями различной локализации, среди них с секреторирующими формами были 46 (63,9 %) детей. В настоящем исследовании были произведены расчеты ПП АФП.

Результаты. ПП АФП варьировал от 3 до 138 дней (среднее значение составило 15,6 дня). Критическое значение уровня ПП АФП, превышение которого было сопряжено со снижением показателей выживаемости, составило 6 дней. Проведенный унивариантный анализ показал значимое влияние пролонгации кинетических параметров АФП на общую выживаемость (ОВ) больных. ОВ при ПП ≤ 6 дней была равна $85,2 \pm 7,9 \%$, при ПП > 6 дней — $50,1 \pm 12 \%$ ($p = 0,01873$). Учитывая расчетные значения ПП, была создана функциональная шкала и построена номограмма для диагностики пролонгированного ПП АФП у пациентов с герминогенными опухолями. Информативность ее была следующей: чувствительность — 92,9 %, специфичность — 63,6 %, точность — 72,3 %. Ложноотрицательный результат был зафиксирован лишь в 1 (2,1 %) случае.

Выводы. Вторичная стратификация пациентов должна проводиться после индукционного лечения с использованием принципов “response-based”-терапии. В таких случаях для диагностики снижения скорости распада АФП помогает номограмма, позволяющая выявить когорту больных с пролонгацией ПП опухолевого маркера, требующую ранней эскалации и интенсификации лечебных программ.

Ключевые слова: дети, герминогенные опухоли, полихимиотерапия, первично-резистентное течение, альфа-фетопротейн, номограмма

Для цитирования: Кулева С.А., Фасеева Н.Д., Иванова С.В. Номограмма для определения первично-резистентных форм герминогенных опухолей у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):26–30.

Nomogram for the determination of primary-resistant forms of germ cell tumors in children

S.A. Kuleva, N.D. Faseeva, 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

Introduction. Stratification of patients with germ cell tumors is primary carried out depends on stage and previous operation, at the same time is not considered the tumor markers decline.

The aim of the study was the nomogram creation for diagnostics of the prolonged alfa-fetoprotein (AFP) half-life (HL) in patients with germ cell tumors in order to identify of a patients cohort with chemoresistant malignancy and to find treatment modification with transition to the escalated and intensified modality therapy.

Materials and methods. Seventy-two patients less than 18 years old with extracranial germ cell tumors were treated in N.N. Petron National Medical Research Centre of Oncology between 1996 and 2017, among them with increased AFP were 46 (63.9 %) children. AFP half-life periods were calculated.

Results. AFP half-life varied from 3 to 138 days (the average value was 15.6 days). A cut-off point at 6 days was found. An unfavorable decline in AFP was predictive overall survival (OS). OS rates were $85.2 \pm 7.9 \%$ and $50.1 \pm 12 \%$ in patients with HL ≤ 6 days, and with > 6 days, respectively ($p = 0.01873$). Nomogram for diagnostics of the prolonged AFP HL in patients with childhood extracranial germ cell tumors was built. Sensitivity and diagnostic accuracy of nomogram were 92.9 %, 63.6 % and 72.3 %, respectively. False negative result was in one case (2.1 %).

Conclusions. Secondary stratification of patients has to be carried out after induction treatment with use of the principles of “response-based” of therapy. The nomogram allowing revealing the cohort of patients with prolongation of the period of AFP HL demanding early escalation and an intensification of medical programs helps with such cases for diagnostics of reduction in the rate of disintegration of AFP.

Key words: children, germ cell tumors, chemotherapy, primary-resistant form, alfa-fetoprotein, nomogram

For citation: Kuleva S.A., Faseeva N.D., Ivanova S.V. Nomogram for the determination of primary-resistant forms of germ cell tumors in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):26–30.

Информация об авторах

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
Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>
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

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-code: 3441-4820

N.D. Faseeva: 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: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

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-code: 7834-0152

Вклад авторов

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи

Н.Д. Фасеева: написание текста рукописи, подготовка визуализации, анализ научного материала

С.В. Иванова: написание текста рукописи, подготовка визуализации

Authors' contributions

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific version of the article

N.D. Faseeva: writing the text of the article, preparing the visualization, analysis of scientific material

S.V. Ivanova: writing the text of the article, preparing the visualization

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

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса. Около 80 % пациентов с диссеминированными формами герминогенных опухолей могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии (ПХТ). Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15–20 % больных [1, 2].

На сегодняшний день в детской практике стратификация пациентов с герминогенными опухолями проводится при первичном обследовании на основании распространенности процесса и характера предшествующей операции [3–5]. При этом не учитываются скорость снижения опухолевых маркеров, дозновременная интенсивность лечебных программ, т. е. те факторы, которые можно охарактеризовать как терапевтические. Четко не определены оптимальные алгоритмы и стандарты лечения детей и подростков с этими злокачественными заболеваниями.

Целью настоящего исследования стало создание номограммы для диагностики пролонгированного

периода полуэлиминации (ПП) альфа-фетопротейна (АФП) у пациентов с герминогенными опухолями для выявления уже после проведения индукционной ПХТ когорты больных с химиорезистентными процессами.

Материалы и методы

С 1996 по 2017 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 72 пациентов до 18 лет с экстракраниальными герминогенными опухолями различной локализации, среди них с секреторирующими формами были 46 (63,9 %) детей (таблица). Средний возраст больных составил 7 ± 5 лет, медиана — 5,5 (0; 17) года. Преобладал женский пол: девочек было 35 (76,1 %), мальчиков — 11 (23,9 %). Соотношение по полу — 3:1. В возрасте до 4 лет был 21 (45,7 %) ребенок, от 5 до 9 лет — 5 (10,9 %) детей, от 10 до 14 — 13 (28,3 %) и от 15 до 18 — 7 (15,2 %) больных. Преобладали яичниковая ($n = 22$, или 47,8 %) и крестцово-копчиковая ($n = 10$, или 21,7 %) локализации. Тестикулярное поражение выявлено в 3 (6,5 %) случаях. У трети пациентов морфологически диагностирована незрелая тератома ($n = 15$, или 32,6 %), у 14 (30,4 %) детей — опухоль эндодермального синуса, у 1 (2,2 %) девочки — дис-

герминома и у 3 (6,5 %) – эмбриональная карцинома, в 13 (28,3 %) случаях встретилась смешанная форма герминогенной опухоли. Локализованное заболевание (I–II стадии) выявлено у 22 (47,8 %) детей, распространенное (III–IV стадии) – у 24 (52,2 %) больных (см. таблицу). Значение АФП варьировало от 22 до 328 000 нг/мл, медиана составила 3746,25 нг/мл.

Большинство больных ($n = 30$, или 65,2 %) получили терапию согласно принципам протокола TGM (Tumor Germ Cell – герминогенные опухоли), основанном французской группой по детской онкологии (SFOP/SFCE – Société Française d'Oncologie Pédiatrique/Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent). Лечебную программу по протоколу MAKEI-96 (Германия) получили 8 (17,4 %) пациентов. Остальным больным лечение проводилось по платиносодержащей схеме ВЕР (Bleomycin, Etoposide, Platinum – блеомицин, этопозид, цисплатин) ($n = 8$, или 17,4 %).

Результаты исследования

В настоящем исследовании были произведены расчеты ПП АФП. За основу были взяты инициальная величина маркера (M0) и его уровень после 2 циклов ПХТ (M1). ПП был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{ПП} = \frac{3 \times \log(2)}{\log(M0) - \log(M1)}$$

Были созданы несколько моделей информативности (ПП АФП и номограммы) и ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника) с порогом отсечения (cut-off) и оценкой площади под кривой (Area Under Curve, AUC), для чего был использован пакет программ для биомедицинских наук “Medcalc”, version 12.2.1.0.

ПП АФП варьировал от 3 до 138 дней (среднее значение – 15,6 дня) (рис. 1).

Границы среднего значения ПП АФП при условии исключения «размаха» составили 4,8–11,5 дня.

Критическое значение уровня ПП АФП (cut-off), превышение которого было сопряжено со снижением показателей выживаемости, составило 6 дней. Площадь под ROC-кривой AUC – $0,647 \pm 0,0896$, мак-

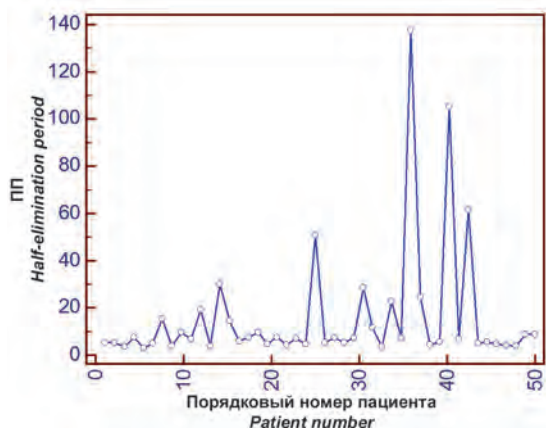


Рис. 1. Значения ПП АФП в заданной выборке пациентов

Fig. 1. Values of the half-elimination period of alpha-fetoprotein in a given sample of patients

Общая характеристика пациентов с секретирующими формами герминогенной опухоли

General characteristics of patients with secreting forms of germ cell tumors

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Возраст Age		
среднее значение 7 ± 5 лет average 7 ± 5 years	46	100
медиана 5,5 (0; 17) median 5.5 (0; 17)		
Возрастные диапазоны Age ranges		
0–4 года 0–4 years	21	45,7
5–9 лет 5–9 years	5	10,9
10–14 лет 10–14 years old	13	28,3
15–18 лет 15–18 years old	7	15,2
Пол Gender		
мальчики boys	11	23,9
девочки girls	35	76,1
Локализация Localization		
яичко testicle	3	6,5
яичник ovary	22	47,8
крестцово-копчиковая область sacroccoccygeal region	10	21,7
другая локализация other localization	11	23,9
Морфологический вариант Morphological option		
опухоль эндодермального синуса endodermal sinus tumor	14	30,4
дисгерминома dysgerminoma	1	2,2
эмбриональная карцинома fetal carcinoma	3	6,5
незрелая тератома immature teratoma	15	32,6
смешанная герминогенная опухоль mixed germ cell tumor	13	28,3
Стадия Stage		
I	18	39,1
II	4	8,7
III	7	15,2
IV	17	37

симальный индекс Юдена для этого показателя был равен 0,3869.

Проведенный унивариантный анализ показал значимое влияние пролонгации кинетических параметров АФП на общую выживаемость (ОВ) больных. ОВ при ПП ≤ 6 дней была равна $85,2 \pm 7,9$ %, при ПП > 6 дней – $50,1 \pm 12$ % ($p = 0,01873$) (рис. 2).

Учитывая расчетные значения ПП, была создана функциональная шкала и построена номограмма (рис. 3).

Уровень АФП определяется инициально перед началом специфического противоопухолевого лече-

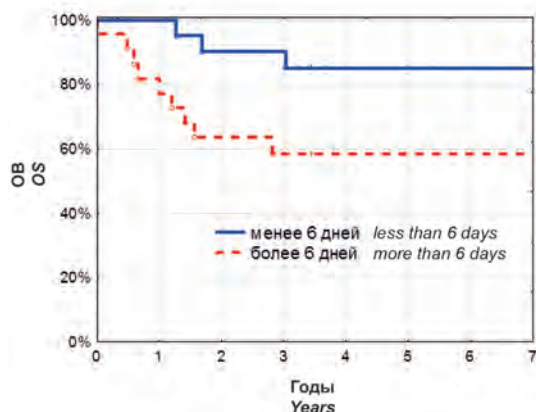


Рис. 2. ОВ больных в зависимости от ПП АФП

Fig. 2. Overall survival of patients depending on the half-elimination period of alpha-fetoprotein

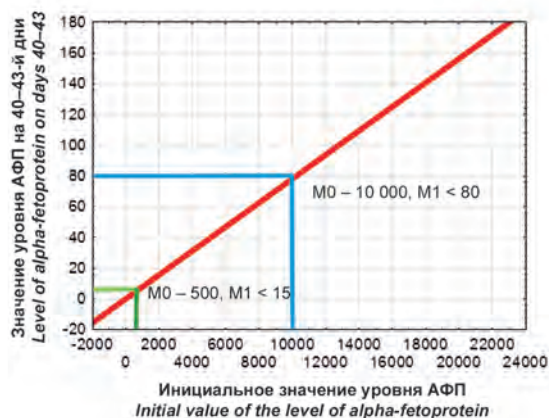


Рис. 3. Номограмма для диагностики пролонгированного ПП АФП у пациентов с герминогенными опухолями (все значения выше линии считаются неблагоприятными в отношении чувствительности опухоли к инициальной ПХТ). Примеры: при M_0 , равном 10 000 нг/мл, значения M_1 должны быть < 80 нг/мл (синяя линия); при M_0 , равном 500 нг/мл, M_1 — < 15 нг/мл (зеленая линия)

Fig. 3. Nomogram for the diagnosis of prolonged half-elimination of alpha-fetoprotein in patients with germ cell tumors (all values above the line are considered unfavorable in relation to the sensitivity of the tumor to the initial polychemotherapy). Examples: with M_0 equal to 10,000 ng/ml, M_1 values should be < 80 ng/ml (blue line); with M_0 equal to 500 ng/ml, M_1 — < 15 ng/ml (green line)

ния и после 2-го цикла ПХТ. По оси абсцисс номограммы отложены инициальные параметры АФП, по оси ординат — уровень АФП после 2-го цикла ПХТ (40–42-й дни). Например, при значениях АФП в дебюте 10 000 нг/мл значения M_1 должны быть < 80 нг/мл (синяя линия), при АФП, равном 500 нг/мл, M_1 — < 15 нг/мл (зеленая линия). Все значения, которые находятся выше красной (диагональной) линии, являются патологическими, т. е. снижение уровня АФП проходит очень медленно, что может быть причиной химиорезистентности процесса. В таких ситуациях необходимо рассматривать вопрос о ранней эскалации лечебной программы с возможным переходом на «ветку» с высокодозной ПХТ. Все значения переменной АФП (M_1), попадающие в диапазон ниже красной линии, считаются нормой (элиминация АФП считается адекватной).

Клинический пример

Больная 2 лет получала лечение по поводу морфологически верифицированной герминогенной несеминозной экстрагонадной опухоли, представленной опухолью желточного мешка. Инициальное значение АФП было 12 854 нг/мл. Учитывая данные лабораторно-инструментальных методов исследований, была диагностирована герминогенная опухоль крестцово-копчиковой области с прорастанием в спинномозговой канал, метастатическим поражением легких, IV стадия. Ребенок стратифицирован в высокую группу риска. Начата индукционная ПХТ по протоколу TGM. После 2-го цикла цитостатического лечения уровень АФП составил 4862 нг/мл. Согласно номограмме это значение находится выше красной линии, что позволяет с уверенностью говорить о пролонгации у пациентки кинетических параметров АФП и отнести ее в группу больных с первично-резистентной формой злокачественного процесса. Девочка была переведена на ветку с высокодозной ПХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (TIGER study ([T]rial of [I]nitial Salvage Chemotherapy for Patients with [G]erm Cell Tumors) (Alliance 0311102/EORTC 1407) — протокол инициальной терапии «спасения» для пациентов с герминогенными опухолями)) [6].

Информативность номограммы для диагностики пролонгированного ПП АФП была следующей: чувствительность — 92,9 %, специфичность — 63,6 %, точность — 72,3 %. Ложноотрицательный результат был отмечен лишь в 1 (2,1 %) случае. Площадь ROC-кривой AUC — $0,782 \pm 0,00555$, максимальный индекс Юдена для этого показателя был равен 0,5649 ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Начиная с 80-х годов прошлого века, ведутся попытки стратификации пациентов в зависимости от про-

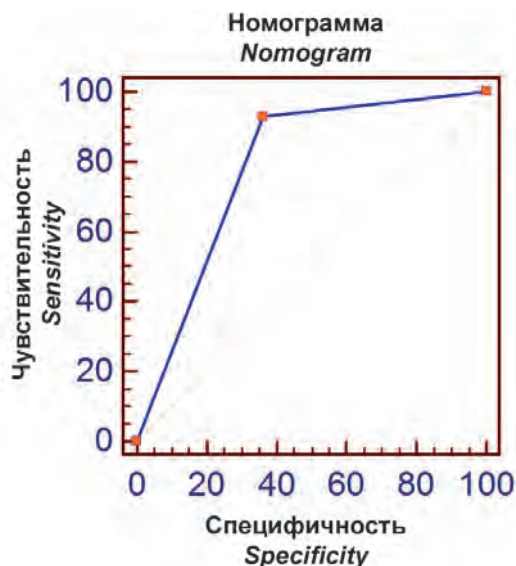


Рис. 4. ROC-кривая информативности номограммы

Fig. 4. ROC curve informative nomograms

гноза заболевания. Прогнозирование раннего ответа на инициальную ПХТ опухолей стало одним из основных направлений в последнее время. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. В прогностических классификациях нередко используются уровни сывороточных опухолевых маркеров (АФП и хорионического гонадотропина человеческого), повышение которых отмечается у 80 % пациентов с диссеминированными формами герминогенных неоплазий [7]. Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого больного различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным фактором для исхода заболевания. Отсутствие исследований влияния пролонгированных ПП маркеров на отдаленные результаты лечения связано, вероятнее всего, с недостаточной доказательностью мультипараметрических моделей, различными подходами к определению скорости снижения этих параметров. Тем не менее у 25 % пациентов после первых недель инициальной ПХТ уровни маркеров остаются повышенными [8].

В более ранних исследованиях на взрослой когорте проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминными герминогенными опухолями группы неблагоприятного прогноза [8]. Ученые из Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC), М. Mazumdar et al., в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, ОВ и выживаемости без прогрессирования [9]. Однако некоторые моменты осложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови не предполагала определенный интервал

времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это создавало трудности для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминными герминогенными опухолями, также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования [7].

Нами была создана номограмма для диагностики пролонгированного ПП АФП, которая учитывает скорость снижения опухолевого маркера. Ее использование имеет огромный практический интерес, так как позволяет вовремя выявить группу больных с химио-резистентными процессами уже после 2 циклов индукционной ПХТ и модифицировать программу лечения этих пациентов с переходом на эскалированные и интенсифицированные режимы. Информативность номограммы достаточно высока (чувствительность – 92,9 %, специфичность – 63,6 %, точность – 72,3 %).

Заключение

При первичной стратификации больных с секретирующими герминогенными опухолями на группы риска необходимо использовать инициальные значения опухолевых маркеров, которые представляют собой некий индикатор опухолевой массы. Кроме того, уровень онкомаркеров применяется и как показатель эффективности лечения. Вторичная стратификация пациентов должна проводиться после индукционного лечения уже с использованием принципов “response-based”-терапии. В таких случаях для диагностики снижения скорости распада АФП помогает номограмма, позволяющая выявить когорту больных с пролонгацией ПП опухолевого маркера, требующих ранней эскалации и интенсификации лечебных программ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Olson T.A., Murray M.J., Rodriguez-Calindo C., Nicholson J.C., Billmire D.F., Kralio M.D., Dang H.M., Amatrua J.F., Thornton C.M., Arul G.S., Stoneham S.J., Pashankar F., Stark D., Shaikh F., Gershenson D.M., Covens A., Hurteau J., Stenning S.P., Feldman D.R., Grimsom P.S., Huddart R.A., Sweeney C., Powles T., Lopes L.F., dos Santos Agular S., Chinnaswamy G., Khaleel S., Abouelnaga S., Hale J.P., Frazier A.L. Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:3018–28. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5337.
- Mardiak J., Sálek T., Sycová-Milá Z., Obertová J., Recková M., Mego M., Hlavatá Z., Brozmanová K., Risnyovská Z., Svetlovská D., Koza I. Paclitaxel, bleomycin, etoposide, and cisplatin (T-BEP) as initial treatment in patients with poor-prognosis germ cell tumors (GCT): a phase II study. *Neoplasma* 2007;54(3):240–5. PMID: 17447857.
- Cushing B., Giller R., Cullen J.W., Marina N.M., Lauer S.J., Olson T.A., Rogers P.C., Colombani P., Rescorla F., Billmire D.F., Vinocur C.D., Hawkins E.P., Davis M.M., Perlman E.J., London W.B., Castleberry R.P. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A pediatric intergroup study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children’s Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2691–700. doi: 10.1200/JCO.2004.08.015.
- Mann J.R., Pearson D., Barrett A., Raafat F., Barnes J.M., Wallendszus K.R. Results of the United Kingdom Children’s Cancer Study Group’s malignant germ cell tumor studies. *Cancer* 1989;63(9):1657–67. doi: 10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1657::aid-cncr2820630902>3.0.co;2-8.
- Lopes L.F., Macedo C.R., Pontes E.M., Dos Santos Aguiar S., Mastellaro M.J., Melaragno R., Vianna S.M., Lopes P.A., Mendonça N., de Assis Almeida M.T., Sonaglio V., Ribeiro K.B., Santana V.M., Schneider D.T., de Camargo B. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: Brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1297–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4202.
- Feldman D.R., Huddart R., Hall E., Beyer J., Powles T. Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER Trial. *J Cancer* 2011;2:374–7. PMID: 21750688. PMID: PMC3133961.
- De Wit R., Collette L., Sylvester R., de Mulder P.H., Sleijfer D.T., ten Bokkel Huinink W.W., Kaye S.B., van Oosterom A.T., Boven E., Stoter G. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998;78(10):1350–5. doi: 10.1038/bjc.1998.683.
- Fizazi K., Culine S., Kramar A., Amato R.J., Bouzy J., Chen I., Droz J.P., Logothetis C.J. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3868–76. doi: 10.1200/JCO.2004.04.008.
- Mazumdar M., Bajorin D.F., Bacik J., Higgins G., Motzer R.J., Bosl G.J. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: The value of the rate of decline of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2534–41. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2534.

Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы

Е.С. Терновая¹, Д.Ю. Качанов¹, Т.В. Шаманская¹, А.П. Щербаков¹,
С.Р. Варфоломеева², Н.А. Рубцова³, Г.В. Терещенко¹

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

²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Контактные данные: Екатерина Сергеевна Терновая ekaterina.ternovaya@fccho-moscow.com

В настоящее время используются 2 системы стадирования пациентов с нейробластомой (НБ): Международная система стадирования НБ (INSS), которая опирается на данные хирургического этапа лечения, и Международная система стадирования групп риска НБ (INRGSS), которая основывается на данных предоперационной визуализации пациентов и выявляемых факторах риска. В статье представлен обзор литературы, посвященный данным факторам риска, методам их диагностики (компьютерной и магнитно-резонансной томографии) у пациентов с НБ, методике их описания, распространенности на этапе первичной диагностики и влиянию на результаты хирургического лечения и прогноз заболевания.

Ключевые слова: нейробластома, факторы риска по данным визуализации, дети, INSS, INRGSS

Для цитирования: Терновая Е.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Щербаков А.П., Варфоломеева С.Р., Рубцова Н.А., Терещенко Г.В. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):31–43.

Image defined risk factors in patients with neuroblastoma. Literature review

E.S. Ternovaya¹, D.Yu. Kachanov¹, T.V. Shamanskaya¹, A.P. Shcherbakov¹,
S.R. Varfolomeeva², N.A. Rubtsova³, G.V. Tereshchenko¹

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

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Currently, two staging systems are used: the International Neuroblastoma Staging System (INSS), which relies on surgical staging, and the International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), which relies on preoperative imaging for staging and image-defined risk. The article presents a review of the literature on image defined risk factors (IDRF) determined during radiological studies (computed tomography and magnetic resonance imaging) in patients with neuroblastoma. The article focuses on the definition of IDRFs, their prevalence and their influence on surgical outcomes and prognosis of patients with neuroblastoma.

Key words: neuroblastoma, image defined risk factors, children, INSS, INRGSS

For citation: Ternovaya E.S., Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Shcherbakov A.P., Varfolomeeva S.R., Rubtsova N.A., Tereshchenko G.V. Image defined risk factors in patients with neuroblastoma. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):31–43.

Информация об авторах

Е.С. Терновая: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina.ternovaya@fccho-moscow.com; <https://orcid.org/0000-0002-9426-0676>

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

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>

А.П. Щербаков: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Shcherbakov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Н.А. Рубцова: д.м.н., руководитель отдела лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена, e-mail: gna17@yandex.ru

Г.В. Терещенко: к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.tereshchenko@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Information about the authors

E.S. Ternovaya: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekaterina.ternovaya@fccho-moscow.com; https://orcid.org/0000-0002-9426-0676

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

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

A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Shcherbakov@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0001-8129-0545

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: clinoncology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783

N.A. Rubtsova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department Radiation Diagnosis P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ma17@yandex.ru

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiology Department Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.tereshchenko@fccho-moscow.ru; http://orcid.org/0000-0001-7317-7104

Вклад авторов

Е.С. Терновая: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Т.В. Шаманская: анализ полученного материала, научное редактирование статьи

А.П. Щербаков: сбор материала и анализ полученных данных

С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Н.А. Рубцова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи

Г.В. Терешенко: анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.S. Ternovaya: review of publications on the topic of the article, data collection and analysis of the data obtaining, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript

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

T.V. Shamanskaya: analysis of scientific material, scientific edition of the article

A.P. Shcherbakov: data collection and analysis of the data obtaining

S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

N.A. Rubtsova: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, scientific edition of the article

G.V. Tereshchenko: analysis of the data obtained, article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) — злокачественная солидная опухоль, характерная для детского возраста, развивается из эмбриональных клеток-предшественников симпатической нервной системы, составляет около 7–8 % всех злокачественных новообразований в детской популяции и в 95 % случаев развивается в возрасте до 5 лет [1–3]. Наиболее частая локализация НБ — это область надпочечников (35–40 %), паравертебральные нервные ганглии забрюшинного пространства (30–35 %) и средостения (16–20 %), реже опухоль поражает область шеи (2–3 %) и малого таза (1–3 %) [4–6].

Исторически с 1988 г. для оценки распространенности опухолевого процесса при НБ использовалась Международная система стадирования нейробластомы (International Neuroblastoma Staging System, INSS). Она является постоперационной системой оценки распространенности процесса, основывающейся на анализе анатомических данных локализации опухолевого процесса и результатах хирургического лечения, и до сих пор широко используется в клинической практике. Тем не менее при использовании этой системы оценка развития возможных рисков

хирургического лечения и сопоставление данных клинических исследований между различными международными группами и отдельными центрами крайне затруднительны, особенно у детей с локализованными формами заболевания. В первую очередь это связано с тем, что стадия заболевания по системе INSS зависит от опыта хирургической бригады и возможности выполнения радикального хирургического вмешательства (табл. 1).

В связи с этим хирургическим комитетом Европейской группы по оптимизации терапии НБ были разработаны и внедрены в клиническую практику факторы риска, выявляемые при проведении визуализационных методов исследования (Image Defined Risk Factors, IDRF), под которыми понимали стандартизованное описание взаимосвязи опухоли с окружающими жизненно важными структурами по данным предоперационного обследования. Наличие факторов риска снижало вероятность выполнения радикального удаления опухоли и определяло повышенную частоту развития постоперационных осложнений у пациентов с локализованными формами заболевания [8].

Таблица 1. Стадирование НБ по INSS [7]

Table 1. The original International Neuroblastoma Staging System [7]

Стадия Stage	Описание Description
1-я	Локализованная макроскопически полностью удаленная опухоль с или без микроскопически остаточной опухоли; ипсилатеральные лимфатические узлы (ЛУ) не поражены, что подтверждено микроскопически (допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных ЛУ) <i>Макроскопически полностью удаленная срединно-расположенная опухоль без поражения ипсилатеральных (при их поражении — стадия 2a) и контралатеральных (при их поражении — стадия 2b) ЛУ трактуется как 1-я стадия</i> <i>Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor. Nodes attached to and removed with tumor may be positive</i>
2a	Макроскопически неполностью удаленная локализованная опухоль; ипсилатеральные, не связанные с опухолью ЛУ не поражены, что подтверждено микроскопически <i>Localized tumor with incomplete gross excision; ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor</i>
2b	Локализованная опухоль макроскопически полностью или неполностью удалена, поражение ипсилатеральных, не связанных с опухолью ЛУ. Отсутствие поражения увеличенных контралатеральных ЛУ должно быть подтверждено микроскопически <i>Localized tumor with or without complete gross excision, ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor; enlarged contralateral lymph nodes negative for tumor</i>
3-я	Неполностью удаленная унилатеральная опухоль, переходящая срединную линию с или без поражения ЛУ; ИЛИ локализованная унилатеральная опухоль с поражением контралатеральных ЛУ; ИЛИ не полностью удаленная срединная опухоль с билатеральным распространением за счет инфильтративного роста или двустороннего поражения ЛУ <i>За срединную линию принимается позвоночный столб. Опухоли, располагающиеся на одной стороне и пересекающие среднюю линию, должны инфильтрировать противоположный край позвоночного столба</i> <i>Unresectable unilateral tumor infiltrating across midline (beyond opposite side of vertebral column) with or without regional lymph node involvement, or midline tumor with bilateral extension via infiltration (unresectable) or lymph node involvement</i>
4-я	Любая первичная опухоль с диссеминацией опухоли в удаленные ЛУ, кости, костный мозг (КМ), печень, кожу и/или другие органы (за исключением ситуаций, описанных при 4S стадии) <i>Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs (except as defined for stage 4S)</i>
4S	Локализованная опухоль (соответствующая 1-й, 2a или 2b стадиям) с диссеминацией, ограниченной ТОЛЬКО печенью, кожей и/или КМ у детей младше 1 года <i>Поражение КМ при 4S стадии должно быть минимальным и не превышать 10 % от числа ядросодержащих клеток при оценке миелогаммы или трепанобиоптата. Более массивное поражение КМ трактуется как 4-я стадия. Патологическое накопление препарата при сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином в КМ отсутствует</i> <i>Localized primary tumor with disseminated disease limited to skin, liver and/or bone marrow (only in infants < 1 year, marrow involvement < 10 % on biopsy and MIBG negative marrow)</i>

Примечание. Стадия заболевания при первично-множественных опухолях (например, двустороннее поражение надпочечников) оценивается по наиболее пораженной стороне и обозначается буквой М (например, 3М).

Note. The stage of the disease in multiple primary tumors (for example, bilateral lesion of the adrenal glands) is assessed by the most affected side and is indicated by the letter M (for example, 3M).

В 2009 г. Международная группа по изучению НБ (International Neuroblastoma Risk Group, INRG) предложила систему предоперационной оценки распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS), основанную на результатах лучевых методов исследования, а не на послеоперационных данных.

Используемая параллельно с классификацией INSS система INRGSS применяется для стадирования НБ в современных протоколах лечения, ее основой являются IDRF — это критерии, которые описывают взаимосвязь опухоли с окружающими жизненно важными структурами, определяются стандартными характеристиками изображения, наличие которых ассоциируются с высоким риском хирургических осложнений [7, 9].

В классификации INRGSS НБ разделяется на локализованные и метастатические формы. Все больные с локализованными формами НБ и без IDRF в системе INRGSS имеют стадию L1, а пациенты с местно-распространенными формами НБ и с выявленными IDRF относятся к стадии L2. Пациенты с отдаленными метастазами имеют стадию M. Больные младше 18 месяцев с метастазами в кожу, печень или КМ относятся в системе INRGSS к стадии MS (табл. 2).

Таким образом, система INRGSS является дооперационной системой оценки распространенности процесса при НБ и лишена целого ряда недостатков, в первую очередь, обусловленных влиянием опыта хирургической бригады на радикальность операции и, следовательно, на стадию по системе INSS [11]. Система INRGSS также позволит проводить сравнительный анализ эффективности терапии пациентов, включенных в различные клинические протоколы, в будущем.

Следует отметить, что в настоящее время терапия НБ носит риск-адаптированный характер, под которым понимают проведение различного объема терапии у пациентов в зависимости от сочетания прогностических факторов. Современные протоколы терапии, как правило, разделяют пациентов с НБ на 3 группы риска, отличающихся как по прогнозу заболевания, так и по интенсивности мультимодальной терапии. При этом для пациентов низкой группы риска (группы наблюдения протокола NB-2004) основной целью является поддержание высоких показателей общей выживаемости при снижении терапевтических воздействий, включая попытки выделить подгруппы больных, у которых осуществляется только динамическое наблюдение. Напро-

Таблица 2. INRGSS-стадирование на основе данных визуализации [10]

Table 2. INRGSS staging based on imaging data [10]

Стадия Stage	Описание Description
L1	Локализованная опухоль, без вовлечения жизненно важных структур (IDRF) и ограниченная одной анатомической областью <i>Localized tumor not involving vital structures (IDRF), as defined by the list of IDRFs and confined to the one body compartment</i>
L2	Местно-распространенная опухоль при наличии одного или нескольких IDRF <i>Local-regional tumor with presence of one or more IDRFs</i>
M	Диссеминированная опухоль в костный мозг, кости, удаленные лимфатические узлы, печень, кожу и/или другие органы <i>Disseminated tumor in the bone marrow, bones, removed lymph nodes, liver, skin and/or other organs</i>
MS	Отдаленные метастазы у детей младше 18 месяцев, ограниченные кожей, печенью и/или КМ (< 10 % ядросодержащих клеток) <i>Metastatic disease in children younger than 18 months, with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow (< 10 % of nucleated cells)</i>

тив, улучшение результатов лечения у пациентов группы высокого риска требует применения агрессивной комбинированной и комплексной терапии, включая обширные хирургические вмешательства и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [12].

Хирургическое лечение является одним из основных этапов лечения пациентов с НБ независимо от группы риска. Необходимо подчеркнуть, что сложное анатомическое расположение опухоли при НБ, возможное вовлечение магистральных сосудов и других жизненно важных структур, позволяет рассматривать хирургические вмешательства при НБ как ассоциированные с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, что в свою очередь диктует необходимость четкого предоперационного планирования объема резекции и вероятности развития осложнений. Радикальные операции рекомендуются только пациентам с низким риском развития послеоперационных осложнений, а при наличии факторов риска хирургический этап лечения проводят в отсроченные сроки, за исключением случаев развития жизнеугрожающих состояний (ЖУС).

В настоящее время терапия локальных форм НБ заключается в проведении хирургического лечения без последующей адъювантной терапии при отсутствии ЖУС либо частичной резекции опухоли с последующей адъювантной терапией при сохранении этих симптомов, или, в случае, если опухоль считается нерезектабельной при первичной диагностике, проведении полихимиотерапии (ПХТ) с последующей попыткой удаления опухоли. Локализованные формы НБ имеют хороший прогноз даже при наличии остаточного компонента, и это является еще одной причиной, по которой при наличии IDRF не проводят попытку тотального удаления опухоли.

Таким образом, для определения объема операции и планирования оптимального времени ее проведения индивидуально для каждого пациента появилась необходимость разработки системы предоперационного стадирования больных с НБ. Классификация INRGSS дала возможность врачам-хирургам прогнозировать возможные осложнения при планировании операции, особенно в случаях вовлечения опухолью крупных кровеносных сосудов, так как, по данным литературы, повреждение сосудов является одним из

наиболее частых операционных осложнений у пациентов с НБ, а общий процент всех послеоперационных осложнений составляет около 20 % [13]. Развитие послеоперационных осложнений в ряде случаев отодвигает время проведения очередного курса ПХТ. Нарушение тайминга терапии для пациентов промежуточной и высокой групп риска приводит к ухудшению результатов терапии.

IDRF являются на данный момент прогностическим инструментом при планировании тактики ведения больных с НБ. Наличие или отсутствие данных факторов риска у пациента, конечно, не является синонимом резектабельности опухоли, но современные исследования указывают на то, что их наличие может затруднить полное удаление опухоли, и операция, скорее всего, будет иметь большие интраоперационные риски по сравнению с пациентами, у которых они отсутствуют [10, 14]. При этом пациенты без IDRF, скорее всего, не будут иметь каких-либо осложнений, связанных с хирургическим вмешательством [15–19].

Целью данной работы является представление обзорной литературы по указанной проблематике и детальное описание подходов к проведению визуализационных методов обследования у пациентов с НБ.

Визуализационные методы диагностики

Диагностика НБ требует многоступенчатого и комплексного подхода с учетом возраста пациента, клинической картины заболевания, лабораторных данных, лучевых и радиоизотопных методов исследования, а также специфических опухолевых маркеров. Лучевые методы исследования применяются как для первичной диагностики и стадирования, так и для диагностики IDRF при планировании лечения и оценки результатов терапии при динамическом наблюдении.

Ультразвуковая диагностика и рентгенологическое исследование

Наиболее часто впервые патологическое образование выявляется во время проведения очередного неонатального ультразвукового исследования (УЗИ) или скринингового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства живота и органов малого таза ребенка. Возможна и внутриутроб-

ная диагностика НБ у плода по данным УЗИ. При проведении УЗИ НБ определяется как солидное, гетерогенное образование, возможно, с участками кальцификации. При подозрении на распространение опухолевого процесса в полость спинномозгового канала у новорожденных детей ввиду незавершенного остеогенеза метод дает хорошую возможность визуализировать данную патологию [20]. Преимущество УЗИ заключается в неинвазивности, отсутствии лучевой нагрузки и доступности по сравнению с другими методами визуализации. Однако УЗИ не всегда позволяет получить всю информацию как о структуре опухоли, так и о взаимоотношении ее с крупными магистральными сосудами и прилежащими структурами, оценить полноценное распространение опухоли в спинномозговой канал у детей старшего возраста, распространенность метастатического поражения.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки не является информативным и специфическим для выявления НБ. Заподозрить новообразование можно лишь по косвенным признакам, таким как изменение характера нормальной тени органов средостения в результате их смещения образованием или изменение тени контура диафрагмы вследствие ее вовлечения в патологический процесс или ее деформации увеличенной печенью. При рентгенографии возможно определение кальцинатов в проекции новообразования при условии их достаточно крупного для визуализации размера.

Факторы риска по УЗИ и рентгенографии не определяют. В любом случае все выявленные изменения будут требовать применения дополнительных методов визуализации.

Методами для точного топографического описания опухоли и выявления факторов риска являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), по результатам которых можно получить дополнительную информацию, помогающую в дифференциальной диагностике и постановке точного диагноза [21].

Мультиспиральная компьютерная томография

МСКТ является одним из самых высокоинформативных методов выявления первичной опухоли и определение факторов риска у пациентов с НБ. При проведении исследования на современных томографах с многоядерными детекторами пучок рентгеновского излучения разделяется на несколько томографических срезов (от 16 до 640) за 1 вращение рентгеновской трубки вокруг тела пациента. Это позволяет получить высокую скорость исследования и высокое пространственное разрешение при уменьшении толщины срезов менее 1 мм [22, 23].

МСКТ позволяет получить четкие изображения внутренних органов и систем тонкими срезами с последующей мультипланарной реконструкцией, что дает возможность оценить взаимосвязь первичной опухоли с сосудами, степень васкуляризации

новообразования и косвенно судить об обширности некротизированной части. В целях соблюдения правильной методики все исследования необходимо проводить с применением препаратов для контрастного усиления. Доза контрастного вещества рассчитывается индивидуально и зависит от возраста и веса пациента. Контрастный препарат вводится болюсно со скоростью до 1–1,5 мл/с в зависимости от места введения и диаметра катетера. Исследование проводится в нативную фазу сканирования, а также в артериальную (в момент введения контрастного препарата), венозную (через 50 с – 1 мин после начала введения контраста), паренхиматозную (через 2–2,5 мин после начала введения контраста) и при необходимости в отсроченную (через 5–7 мин после введения контрастного препарата) фазы контрастирования.

При МСКТ НБ часто визуализируется как гетерогенное образование с ровными, четкими контурами, неоднородной структуры за счет включения кальцинатов. Около 80–90 % НБ имеют кальцинаты в своей структуре. НБ умеренно активно неоднородно накапливает контрастный препарат. Участки низкой плотности в толще образования могут отражать некротизированную ткань. Помимо доступности и скорости МСКТ является на данный момент лучшим способом диагностики метастазов НБ в легкие, особенно в дебюте заболевания, выявляя их на этапе постановки диагноза [24].

В исследовании D.D. Stark был проведен анализ данных УЗИ, рентгенографии и МСКТ у пациентов с НБ различной локализации. По данным исследования, при рентгенографии НБ была выявлена у 21 из 38 пациентов, что составило 55 %, а НБ, локализованные в брюшной полости, визуализировались по данным рентгенографии только в случае их значительных размеров и обширной кальцификации. В то время как УЗИ достоверно выявляет НБ, локализованные в брюшной полости, оно не являлось специфичным при локализации НБ в области грудной клетки и при наличии отдаленных метастазов. МСКТ имела 100 % чувствительность при диагностике первичной опухоли и 63 % чувствительность при выявлении отдаленных метастазов. МСКТ в проведенном исследовании обладала 82 % точностью на этапе стадирования пациентов с НБ [25].

Основными недостатками МСКТ в педиатрической практике считаются наличие ионизирующего излучения и тот факт, что данное исследование может потребовать применения анестезиологического пособия, но, учитывая скорость выполнения исследования на современных аппаратах, при обеспечении адекватной иммобилизации пациента его можно и избежать.

Магнитно-резонансная томография

На ряду с МСКТ, МРТ также является эффективным методом диагностики НБ и по сравнению с МСКТ дает преимущества в виде более четкой визуализации паренхиматозных органов и отсутствия ионизирующего излучения. У пациентов с интраспинальным распространением МРТ соответствующего

отдела позвоночника является методом выбора из-за превосходной и четкой дифференцировки на полученных томограммах структур спинного мозга, нервных корешков и субарахноидальных пространств [26, 27].

МРТ дает возможность судить о степени компрессии спинного мозга, протяженности интравертебральной части опухоли и инфильтрации прилежащих мышечных тканей. Позволяет оценить наличие вовлечения диафрагмы в патологический процесс при расположении НБ в области средостения, получить информацию о поражении КМ и является методом выбора при визуализации метастазов печени, особенно в случае диффузного поражения. Единственным и основным ограничением МРТ-исследования в педиатрической практике является необходимость в более длительной седации и проведении анестезиологического пособия у детей младшего возраста из-за продолжительного времени исследования. Минимальные необходимые последовательности, применяемые при диагностике НБ у детей, представлены в табл. 3.

Оценку IDRF для предоперационного стадирования производят по данным, полученным при выполнении МСКТ и МРТ.

Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой

Преимущество системы INRGSS заключается в наличии воспроизводимых критериев описания факторов риска в соответствии с рекомендованной единой терминологией (табл. 4) и контрольным листком учета факторов риска (табл. 5).

В данном контрольном листке факторы риска классифицируются в зависимости от их анатомической локализации. Общепринятыми понятиями при описании факторов риска являются сепарация, прямой контакт, вовлечение, компрессия, инвазия и инфильтрация. Существует также термин, который можно было бы назвать «сепарация» — когда видимый слой ткани, как правило, жира, присутствует между опухолью и соседней структурой. Если есть разделение НБ от жизненно важных структур, то факторы

Таблица 3. Минимальные требуемые последовательности МРТ-исследования у пациентов с НБ

Table 3. Minimum required sequence of MRI studies in patients with neuroblastoma

Анатомическая область <i>Anatomical area</i>	Последовательность <i>Sequence</i>
Голова <i>Head</i>	T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция и T1-взвешенное изображение с контрастным усилением <i>T1-weighted image, axial projection and T1-weighted image with contrast enhancement</i>
	T1-взвешенное изображение и T1-взвешенное изображение с контрастным усилением, корональная проекция <i>T1-weighted image and T1-weighted image with contrast enhancement, coronal projection</i>
	T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция <i>T2-weighted image, axial projection</i>
	Режим FLAIR, аксиальная проекция <i>FLAIR mode, axial projection</i>
	Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) при возможности <i>Diffusion-weighted images (DWI) if possible</i>
Грудная клетка <i>Chest</i>	T2-взвешенное изображение, корональная проекция <i>T2-weighted image, coronal projection</i>
	T1-взвешенное изображение и T1-взвешенное изображение с контрастным усилением, аксиальная проекция <i>T1-weighted image and T1-weighted image with contrast enhancement, axial projection</i>
	T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция <i>T2-weighted image, axial projection</i>
	ДВИ при возможности <i>DWI if possible</i>
Брюшная полость <i>Abdomen</i>	T2-взвешенное изображение, корональная проекция <i>T2-weighted image, coronal projection</i>
	T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция <i>T1-weighted image, axial projection</i>
	T1-взвешенное изображение с контрастным усилением с программой по подавлению сигнала от жира (режим STIR), аксиальная проекция <i>T1-weighted image with contrast enhancement with fat suppression program (STIR mode), axial projection</i>
	T2-взвешенное изображение с программой по подавлению сигнала от жира (режим STIR), аксиальная проекция <i>T2-weighted image with fat suppression program (STIR mode), axial projection</i>
	ДВИ при возможности <i>DWI if possible</i>
Интраспинальное распространение <i>Intraspinal distribution</i>	T1-взвешенное изображение и T1-взвешенное изображение с контрастным усилением, сагиттальная проекция <i>T1-weighted image and T1-weighted image with contrast enhancement, sagittal projection</i>
	Режим STIR, сагиттальная проекция <i>STIR mode, sagittal projection</i>
	T2-взвешенное изображение или T1-взвешенное изображение с контрастным усилением, аксиальная проекция <i>T2-weighted image or T1-weighted image with contrast enhancement, axial projection</i>
	ДВИ при возможности <i>DWI if possible</i>

риска у такого пациента отсутствуют. Оценка взаимоотношения опухоли и кровеносных сосудов особенно актуальна при распространении опухоли в забрюшинном пространстве и брюшной полости, где НБ происходит из надпочечников, симпатических ганглиев или симпатических волокон и сплетений вдоль аорты и ее основных ветвей, вследствие чего зачастую происходит вовлечение крупных сосудов, что приводит к значительным трудностям во время оперативного вмешательства. Прямой контакт НБ с кровеносными сосудами не считается фактором риска. Лишь охват опухолью более 50 % окружности артерии или отсутствие контрастного препарата в просвете вены считается положительным фактором риска (рис. 1) и обозначается термином «вовлечение».

Следует подчеркнуть, что в случае с прямым контактом опухоли с сосудами есть исключение. В 2011 г. классификация INRGSS была доработана, и прямой контакт опухоли со структурами почечной ножки стал считаться положительным фактором риска в целях снижения нежелательных осложнений, таких как почечная атрофия, вследствие повреждения сосудов во время операции или незапланированной нефрэктомии. После внесения в руководство о факторах риска данного положения ряд исследователей отметили положительные изменения в ведении таких больных и снижение количества осложнений после оперативного вмешательства при абдоминально расположенных НБ [29, 30].

В исследовании S. Fumino (2015) ретроспективно было установлено, что внесение дополнения о включении прямого контакта с почечной ножкой как фактора риска снизило количество незапланирован-

ных нефрэктомий и в целом благоприятно повлияло на прогноз пациентов с НБ, но при этом привело к увеличению числа больных с выявленными абдоминальными факторами риска с 39,5 до 81,6 % [31]. При анализе распространенности факторов риска, так как наиболее частой локализацией НБ являются брюшная полость и забрюшинное пространство, именно в данной анатомической области и выявляются факторы риска группы F, представленные на рис. 2. Здесь же наиболее часто диагностируются факторы риска группы H, представленные на рис. 3 [32, 33].

По данным зарубежных авторов, факторы риска и взаимосвязь опухоли с сосудами наиболее часто являются причинами операционных осложнений. Так, при анализе данных 380 пациентов, из которых 27 провели частичную резекцию почки или нефрэктомию, преобладали именно факторы риска, связанные с прямым контактом или вовлечением в патологический процесс структур почечной ножки [29].

При анализе полученных изображений и реконструкций необходимо обязательно обращать внимание на возможную инвазию или инфильтрацию НБ смежных областей и/или структур. Например, большинство НБ, локализованных в средостении, развиваются из паравертебральных нервных ганглиев, и у таких пациентов возможна инвазия опухоли в спинномозговой канал, которая в случае перекрытия канала более чем на 1/3 считается положительным фактором риска. Расположение НБ в области реберно-позвоночного угла на уровне тел позвонков Th9–Th12 уже само по себе считается фактором риска из-за высокой возможности развития спинальной ишемии спинного мозга при повреждении позвоночной арте-

Таблица 4. Терминология описания хирургических факторов риска [10]

Table 4. Terminology for the description of surgical risk factors [10]

Термин Term	Значение Signification
Сепарация Separation	Наличие жировой ткани между опухолью и жизненно важными структурами <i>The presence of adipose tissue between the tumor and vital structures</i>
Контакт Contact	Отсутствие видимой прослойки между опухолью и смежной структурой. Для артерии – опухоль охватывает не более 50 % окружности сосуда к ее окружности, для описания вены – при уменьшении диаметра сосуда просвет ее остается доступным для визуализации <i>The absence of a visible layer between the tumor and the adjacent structure. For an artery, the tumor covers no more than 50 % of the circumference of the vessel to its circumference, for the description of the vein, with a decrease in the diameter of the vessel, its lumen remains accessible for visualization</i>
Вовлечение Encasement	Циркулярный охват. Соседняя структура полностью окружена опухолью. В этом случае присутствуют IDRF <i>Circular coverage. The adjacent structure is completely surrounded by a tumor. In this case, IDRFs are present</i>
Компрессия (только для описания взаимоотношения с дыхательными путями) Compression (only for describing the relationship with the respiratory tract)	Фактором риска считается уменьшение диаметра трахеи или бронхов <i>A risk factor is a decrease in the diameter of the trachea or bronchi</i>
Инфильтрация Infiltration	Вовлечение опухолью жизненно важных анатомических структур, но не сосудов <i>Tumor involvement of vital anatomical structures, but not blood vessels</i>
Инвазия Invasion	Используется для описания взаимоотношения с почечной ножкой даже при наличии неполного вовлечения сосудов в патологический процесс, так как данная анатомическая единица представляет собой наиболее сложную зону при проведении циторедуктивных операций <i>It is used to describe the relationship with the renal pedicle, even if there is incomplete involvement of the vessels in the pathological process, since this anatomical unit is the most difficult area during cytoreductive operations</i>

Таблица 5. IDRF [10]

Table 5. IDRF [10]

Распространенность первичной опухоли

Primary tumor prevalence

Ипсилатеральное распространение опухоли в пределах 2 анатомических областей

Ipsilateral tumor spread within 2 anatomical regions

Область шеи — грудная клетка

Neck Area — Chest

Грудная клетка — брюшная полость

Chest — Abdomen

Брюшная полость — малый таз

Abdomen — Small pelvis

Область шеи

Neck area

Опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену

The tumor encompasses the carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein

Распространение опухоли на основание черепа

Tumor spread to the base of the skull

Сдавление опухолью трахеи

A trachea is compressed by a tumor

Шейно-грудной отдел

Cervicothoracic

Вовлечение плечевого сплетения

Brachial plexus involvement

Вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или каротидной артерии

Involvement of the subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery

Компрессия трахеи

Tracheal compression

Грудная клетка

Chest

Вовлечение аорты и/или крупных артерий

Involvement of the aorta and/or large arteries

Компрессия трахеи и/или главных бронхов

Compression of the trachea and/or main bronchi

Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9-Th12 позвонков

Tumor of the lower parts of the mediastinum, infiltrating the rib-vertebral angle at the level of Th9-Th12 vertebrae

Торакеоабдоминальная локализация

Thoracoabdominal localization

Вовлечение аорты и/или поллой вены

Involvement of the aorta and/or vena cava

Брюшная полость/Область малого таза

Abdomen/Pelvic area

Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки

Infiltration of the liver gate and/or hepatoduodenal ligament

Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки

Involvement of the branches of the superior mesenteric artery at the level of the mesenteric root

Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии

Involvement of the celiac trunk and/or superior mesenteric artery

Инвазия в одну/обе почечные ножки

Invasion of one/both renal legs

Вовлечение аорты и/или поллой вены

Involvement of the aorta and/or vena cava

Вовлечение подвздошных артерий

Iliac artery involvement

Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку

Pelvic tumor crosses the sciatic notch

Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условии

поражения более одной трети спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или премедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются и/или есть нарушение сигнала от спинного мозга

Intravertebral tumor growth regardless of localization provided

lesions of more than one third of the spinal canal on axial sections and/or premedullary leptomenigeal spaces are not visualized and/or there is a violation of the signal from the spinal cord

Инфильтрация прилежащих органов и систем

Infiltration of adjacent organs and systems

Перикард, диафрагма, почки, печень, область 12-перстной кишки и поджелудочной железы, брыжейка

Pericardium, diaphragm, kidney, liver, area of the duodenum and pancreas, mesentery

Диафрагма

Diaphragm

Почки

Kidney

Печень

Liver

Область 12-перстной кишки и поджелудочной железы

Area of the duodenum and pancreas

Брыжейка

Mesentery

Другие органы, рассматриваемые как столь же значимые пораженные органы

Other organs considered to be equally significant affected organs

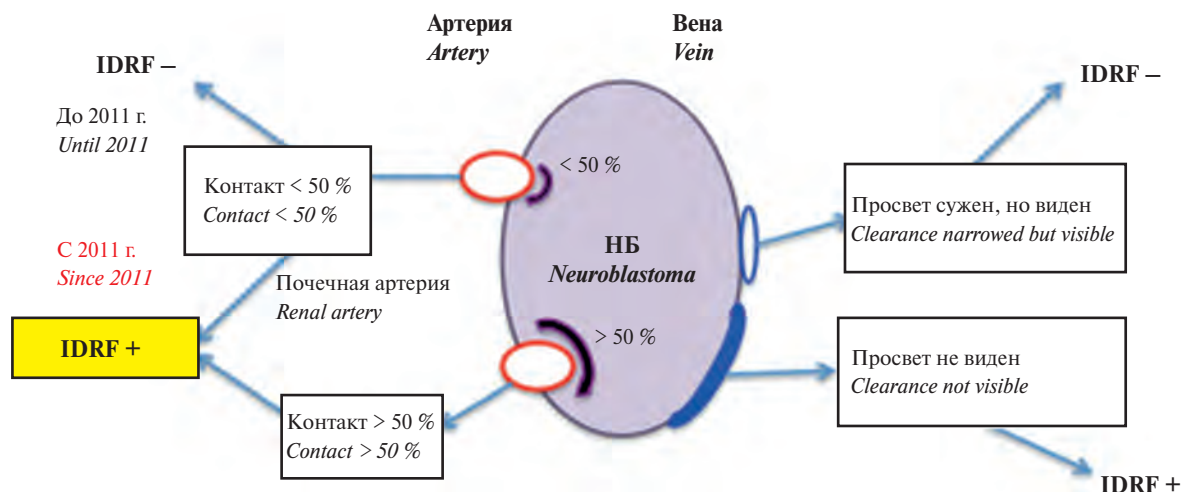


Рис. 1. IDRF. Отношение НБ к артериям и венам [10, 28]

Fig. 1. IDRF. Relation of neuroblastoma to the blood vessels (arteries and veins) [10, 28]

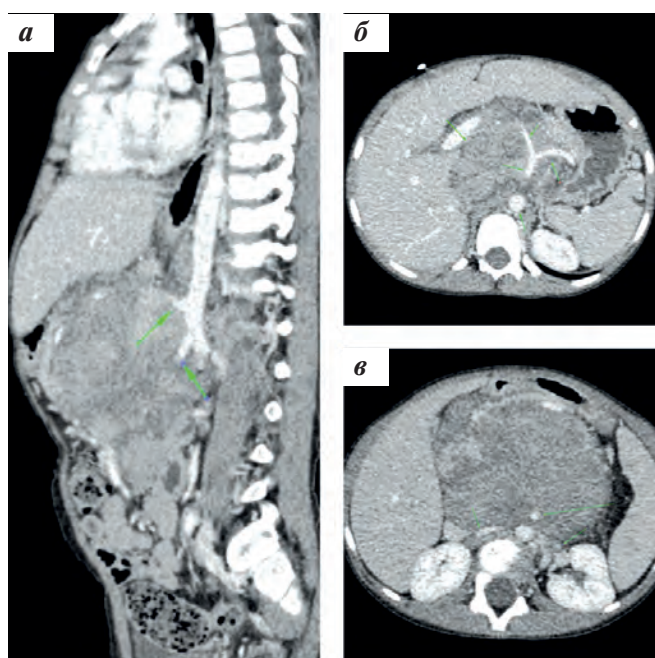


Рис. 2. Абдоминальные факторы риска. МСКТ с контрастным болюсным усилением, венозная фаза сканирования (собственные данные): а – сагиттальная проекция, F3-вовлечение чревного ствола и верхней брыжеечной артерии; б – аксиальная проекция, вовлечение чревного ствола, аорты и/или полых вен, инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки; в – аксиальная проекция, вовлечение верхней брыжеечной артерии, инвазия в обе почечные ножки

Fig. 2. Abdominal risk factors. Multispiral computed tomography (MSCT) with bolus contrast enhancement, venous phase (own data): а – sagittal projection, F3-involvement of the celiac trunk and superior mesenteric artery; б – axial projection, involvement of the celiac trunk, aorta and/or vena cava, infiltration of the gates of the liver and/or hepatoduodenal ligament; в – axial projection, involvement of the superior mesenteric artery, invasion of both renal legs

рии во время оперативного вмешательства. Необходимо заметить, что есть случаи инвазии и инфильтрации, которые не считаются факторами риска. Так, инфильтрация фораминальных отверстий без признаков инвазии более чем 1/3 спинномозгового канала к факторам риска не относится. Локализация НБ в области грудной клетки определяется примерно в 23 %

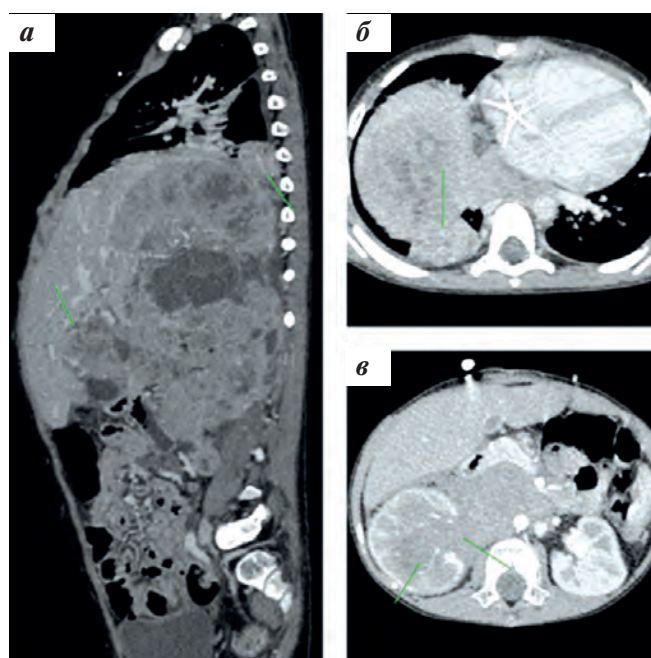


Рис. 3. МСКТ с контрастным болюсным усилением (собственные данные). Пациент с абдоминальными факторами риска – инфильтрацией прилежащих органов: а – сагиттальная проекция, инфильтрация диафрагмы, печени; б – аксиальная проекция, инфильтрация диафрагмы; в – аксиальная проекция, инфильтрация почки, ворот с вовлечением почечного синуса

Fig. 3. MSCT with bolus contrast enhancement (own data). Patient with abdominal risk factors – adjacent organs infiltration: а – sagittal projection, infiltration of the diaphragm, liver; б – axial projection, diaphragm infiltration; в – axial projection, infiltration of the kidney, collar involving the renal sinus

случаев [34], наиболее часто выявляемые при такой локализации факторы риска представлены на рис. 5.

НБ малого таза развивается преимущественно из верхнего подчревного симпатического сплетения или пресакрального и ретросакрального симпатических ганглиев и практически всегда приводит к смещению тазовых органов кпереди без их инфильтрации.

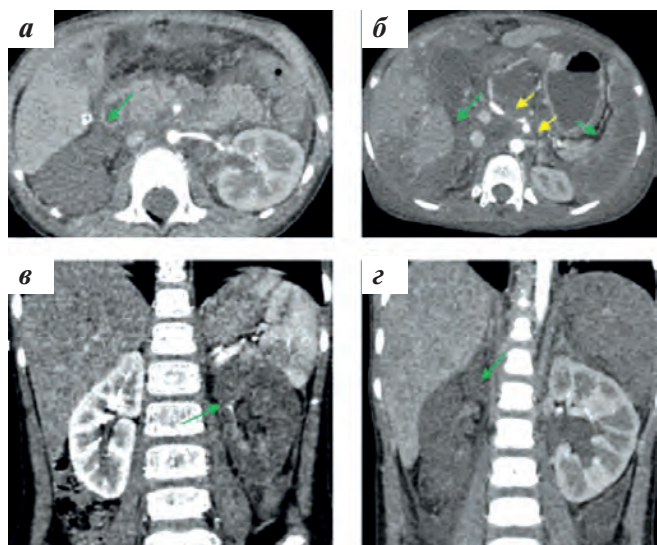


Рис. 4. Послеоперационные осложнения у пациентов с факторами риска абдоминальной локализации (вовлечение брюшного ствола, инвазия в почечные ножки, вовлечение аорты). МСКТ с контрастным болюсным усилением (собственные данные): а — аксиальная проекция, зеленая стрелка — отсутствие контрастирования, ишемическое повреждение правой почки; б — аксиальная проекция, зеленые стрелки — отсутствие контрастирования, инфаркт селезенки, печени, асцит; желтые стрелки — рентгенологический симптом прерывания печеночной и селезеночной артерий; в, г — коронарные проекции, КТ-признаки нарушения кровообращения почек вследствие повреждения сосудов, отсутствие контрастирования паренхимы почек

Fig. 4. Complications following surgery in patients with abdominal IDRFs (involvement of the celiac trunk, invasion of the renal legs, involvement of the aorta). MSCT with bolus contrast enhancement (own data): a — axial projection, green arrow — lack of contrast, ischemic damage to the right kidney; б — axial projection, green arrows — lack of contrast, heart attack of the spleen, liver, ascites; yellow arrows — radiological symptom of interruption of the hepatic and splenic arteries; в, г — coronary projections, CT-signs of impaired blood circulation of the kidneys due to vascular damage, lack of contrast of the renal parenchyma

Важно отметить, что инвазия в позвоночный канал ниже уровня L2-позвонка вызывает компрессию корешков, а не инфильтрацию спинного мозга. Это условие редко приводит к потребности в проведении экстренного нейрохирургического вмешательства, как правило, не является противопоказанием к первичному иссечению опухоли.

Одним из самых редких факторов риска является пересечение большой седалищной связки, поскольку латеральное распространение опухоли достаточно редкое явление, оно относится к факторам риска группы F и представлено на рис. 6.

В дополнение к факторам риска и независимо от стадии заболевания при первичной оценке опухолевого процесса в соответствии с рекомендациями INRG в протоколе описания визуализации должны быть отражены состояния, не относящиеся напрямую к факторам риска, такие как экссудативный плеврит, асцит, наличие метастазов и их локализация.

Влияние факторов риска на этапы лечения пациентов с нейробластомой

С момента внедрения факторов риска было проведено несколько мультицентровых и ретроспектив-

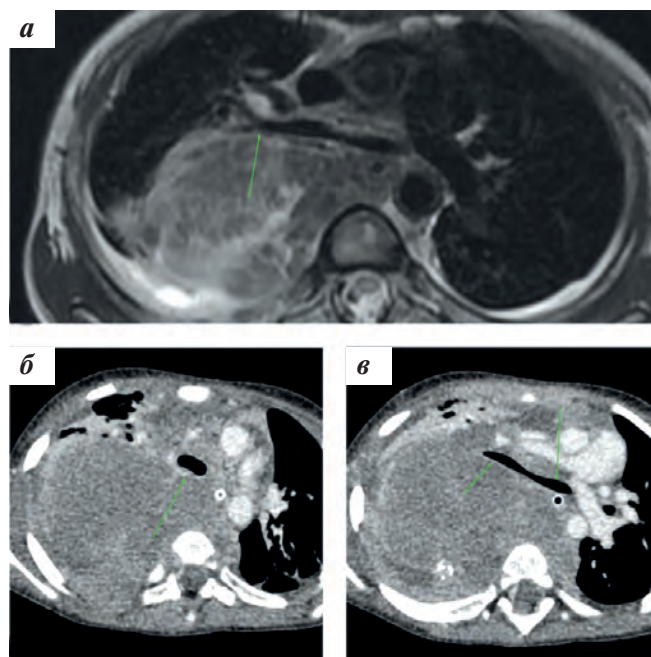


Рис. 5. Факторы риска НБ, расположенной в грудной клетке (собственные данные): а — МРТ грудной клетки, T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция; фактор риска — компрессия правого главного бронха, опухоль имеет неоднородную структуру, оттесняет грудную аорту, не вовлекая ее; б, в — МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция, венозная фаза контрастирования; факторы риска — компрессия трахеи, компрессия главных бронхов, также визуализируется ателектаз средней доли правого легкого

Fig. 5. Risk factors for a neuroblastoma located in the chest (own data): a — MRI of the chest, T2-weighted image, axial projection; risk factor — compression of the right main bronchus, the tumor has a heterogeneous structure, pushes the thoracic aorta without involving it; б, в — MSCT of the organs of the chest cavity, axial projection, venous phase of contrast; risk factors — tracheal compression, compression of the main bronchi, atelectasis of the middle lobe of the right lung is also visualized

ных исследований по изучению значимости влияния классификации предоперационных рисков INRGSS на выживаемость пациентов. Так, P. Günther et al. выполнили ретроспективное исследование 60 пациентов с НБ, у 39 из которых были выявлены 1 фактор риска или более (всего 122). Больным в исследованной группе проводили радикальную операцию, частичную резекцию либо только биопсию опухоли. Радикальная операция была выполнена у 100 % пациентов без факторов риска и лишь у 26 % с факторами риска. В результате данного исследования авторы установили значительную негативную корреляцию между количеством факторов риска и возможностью осуществления радикальной операции, а также зафиксировали 11 % хирургических осложнений, все из которых были у больных с факторами риска. Исходя из этих данных, авторы заключили, что IDRF являются важным прогностическим инструментом для оценки предоперационных рисков [35]. Это же подтверждает исследование T. Monclair et al., которые установили, что выявление факторов риска на момент постановки диагноза коррелирует с худшим процентом выживаемости и более высокой степенью операционных осложнений [11].

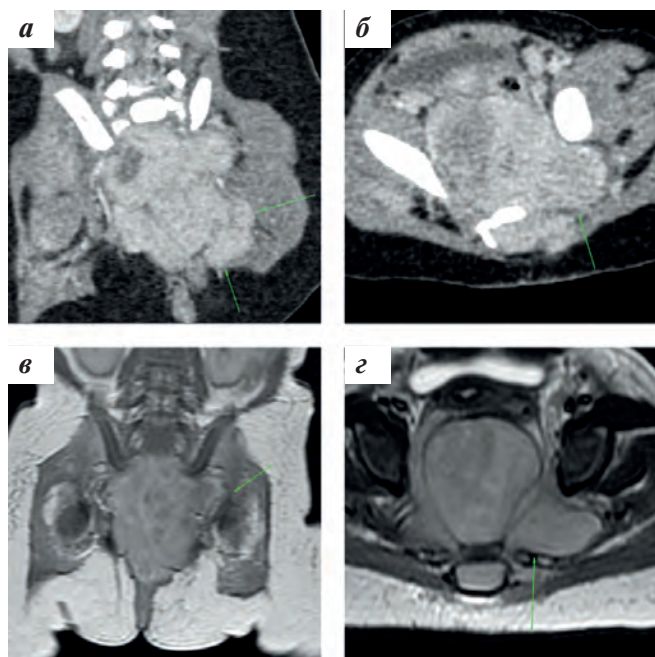


Рис. 6. Факторы риска НБ, расположенной в области малого таза (собственные данные), — пересечение седалищной вырезки: а, б — МСКТ, коронарная проекция, венозная фаза сканирования, стрелками указаны распространение и пересечение седалищной вырезки опухолью; в — МРТ, коронарная проекция, T2-взвешенное изображение, стрелками указаны распространение и пересечение седалищной вырезки опухолью; г — МРТ, аксиальная проекция, T2-взвешенное изображение, стрелками указаны распространение и пересечение седалищной вырезки опухолью

Fig. 6. Risk factors for neuroblastoma located in the pelvic area (own data) — intersection of the sciatic notch: а, б — MSCT, coronary projection, venous phase of scanning, the arrows indicate the spread and intersection of the sciatic notch by the tumor; в — MRI, coronary projection, T2-weighted image, arrows indicate the spread and intersection of the sciatic notch by the tumor; г — MRI, axial projection, T2-weighted image, the arrows indicate the spread and intersection of the sciatic notch by the tumor

В исследовании результатов хирургического лечения 20 детей с диагнозом НБ, проведенного Y. Tanaka et al., все послеоперационные осложнения были выявлены у пациентов с положительными факторами риска, и ни одного не было зафиксировано у больных без IDRF. Более того, наибольшие оперативные сложности возникли при попытке диссекции НБ от нижней полой вены, на основании чего авторы сделали вывод, что прямой контакт НБ с этой веной также необходимо считать положительным фактором риска, как в случае со структурами почечной ножки [36].

T. Simon et al. при анализе 2 систем стадирования пациентов установили, что в то время как классификация INRGSS положительно влияет на прогнозирование рисков и объема операции, система INSS на данный момент более точно идентифицирует пациентов с худшим прогнозом [16].

Важным этапом терапии НБ является проведение ПХТ в целях уменьшения количества факторов риска перед оперативным вмешательством. До сих пор нет единого мнения о числе курсов ПХТ, необходимых перед операцией. Некоторые исследования показали уменьшение факторов риска лишь на 15 % после ПХТ [37]. В то время как другие показали снижение коли-

чества, выявленных ранее факторов риска, примерно у половины (54 %) включенных в исследование пациентов, при том, что это уменьшение было пропорционально степени регресса первичной опухоли и позитивно коррелировало с общим числом факторов риска при диагнозе [38]. В уже упомянутом выше исследовании Y. Tanaka et al., в группе пациентов со стадией L2 всего были диагностированы 173 фактора риска при первичной диагностике, которые затем сократились до 137 после предоперационной ПХТ, было зафиксировано уменьшение хотя бы на 1 фактор риска у каждого пациента, однако ни у одного из них не было достигнуто тотального нивелирования факторов риска перед операцией. Наибольшую тенденцию к уменьшению имели факторы риска, связанные с сосудами, с меньшей частотой уменьшались факторы риска, связанные с распространением в соседние анатомические области и компрессией дыхательных путей [36]. В то же время C. Shirota et al. заявили о полном нивелировании факторов риска у 5 пациентов после курсов предоперационной ПХТ перед лапароскопическим удалением НБ. В настоящее время все исследования по оценке влияния ПХТ на количество IDRF проводились на малом числе пациентов. Существует дальнейшая необходимость в изучении влияния ПХТ на уменьшение количества факторов риска у пациентов с L2-стадией на большем числе больных [39].

Стоит отметить, что, по данным зарубежных авторов, информация о наличии или отсутствии факторов риска, выявленных при первичной диагностике у пациентов с метастатической формой НБ, является необходимой для обеспечения преемственности данных больных между различными международными клиническими протоколами лечения НБ.

Заключение

У пациентов с НБ 2 системы оценки распространности процесса INSS и INRGSS должны быть использованы параллельно и, безусловно, не заменяют одна другую. С момента внедрения системы, основанной на анализе IDRF, исключается субъективизм обусловленный опытом врача-хирурга и возрастает роль врача-рентгенолога в предоставлении необходимых данных для планирования сроков и объема оперативного вмешательства. Становится более очевидной необходимость тесного междисциплинарного сотрудничества между врачами лучевой диагностики, детскими онкологами и хирургами. Использование единых рентгенологических критериев и терминологии при описании факторов риска позволит облегчить предоперационную стратификацию пациентов на группы риска, снизить количество негативных последствий от оперативных вмешательств, позволяя хирургам заранее подготовиться к сложным моментам операции, а также обеспечить преемственность данных пациентов между различными исследовательскими центрами по изучению НБ, что в итоге положительно влияет на прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miller R.W., Young J.L. Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):395–405. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<395::aid-cnrcr2820751321>3.0.co;2-w.
- Juárez-Ocaña S., Palma-Padilla V., González-Miranda G., Siordia-Reyes A.G., López-Aguilar E., Aguilar-Martínez M., Mejía-Aranguré J.M., Carreón-Cruz R., Rendón-Macias M.E., Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC Cancer* 2009;9:266. doi: 10.1186/1471-2407-9-266.
- Grovas A., Fremgen A., Rauck A., Ruymann F.B., Hutchinson C.L., Winchester D.P., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer* 1997;80(12):2321–32. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12<2321::aid-cnrcr14>3.0.co;2-w.
- Nour-Eldin N.E., Abdelmonem O., Tawfik A.M., Naguib N.N., Klingebiel T., Rolle U., Schwabe D., Harth M., Eltoukhy M.M., Vogl T.J. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review. *Magn Reson Imaging* 2012;30(7):893–906. doi: 10.1016/j.mri.2012.02.028.
- Vo K.T., Matthay K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero B., 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.
- 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.
- McCarville M.B. Imaging neuroblastoma: what the radiologist needs to know. *Cancer Imaging* 2011;11 Spec No A:S44–7. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9008.
- Cecchetto G., Mosseri V., De Bernardi B., Helardot P., Monclair T., Costa E., Horcher E., Neuenschwander S., Tomà P., Rizzo A., Michon J., Holmes K. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8483–9. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4661.
- Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldum A., Hero B., Iehara 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.
- Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., Giammarile F., Schmidt M., Shulkin B.L., Matthay K.K., Lewington V.J., Sarnacki S., Hero B., Kaneko M., London W.B., Pearson A.D., Cohn S.L., Monclair T.; International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261(1):243–57. doi: 10.1148/radiol.11101352.
- Monclair T., Mosseri V., Cecchetto G., De Bernardi B., Michon J., Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(9):1536–42. doi: 10.1002/pbc.25460.
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 64 с. [Kachanov D.Yu. Results of the risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2017. 64 p. (In Russ.).]
- Pohl A., Erichsen M., Stehr M., Hubertus J., Bergmann F., Kammer B., von Schweinitz D. Image-defined Risk Factors Correlate with Surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma. *Klin Padiatr* 2016;228(3):118–23. doi: 10.1055/s-0041-111175.
- Талыпов С.Р., Рачков В.Е., Сухов М.Н., Ускова Н.Г., Меркулов Н.Н., Андреев Е.С. Хирургическое лечение детей с нейробластомами торакальной локализации. *Онкопедиатрия* 2015;2(3):344–5. [Talygov S.R., Rachkov V.E., Sukhov M.N., Uskova N.G., Merkulov N.N., Andreev E.S. Surgical treatment of children with thoracic neuroblastomas. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(3):344–5. (In Russ.).]
- Irtan S., Brisse H.J., Minard-Colin V., Schleiermacher G., Canale S., Sarnacki S. Minimally invasive surgery of neuroblastic tumors in children: Indications depend on anatomical location and image-defined risk factors. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):257–61. doi: 10.1002/pbc.25248.
- Simon T., Hero B., Benz-Bohm G., von Schweinitz D., Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(5):965–9. doi: 10.1002/pbc.21343.
- Поляков В.Г., Рябов А.Б., Ким Э.Ф., Лебедев В.И., Казанцев А.П., Керимов П.А., Рубанский М.А., Нечушкина И.В., Капкова О.А., Рубанская М.А., Рыбакова Д.В. Хирургический метод при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники. *Онкопедиатрия* 2014;1(1):13–9. [Polyakov V.G., Ryabov A.B., Kim E.F., Lebedev V.I., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Rubansky M.A., Nechushkina I.V., Karkova O.A., Rubanskaya M.A., Rybakova D.V. Surgical methodology for tumors of thoraco-abdominal localization in children. State of the art and the experience of the clinic. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2014;1(1):13–9. (In Russ.).]
- Андреев Е.С., Сухов М.Н., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Рачков В.Е. Эндохирургическое лечение нейробластом у детей. Злокачественные опухоли 2013;(2):162. [Andreev E.S., Sukhov M.N., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R., Rachkov V.E. Endosurgical treatment of neuroblastoma in children. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2013;(2):162. (In Russ.).]
- Андреев Е.С., Сухов М.Н., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Рачков В.Е. Хирургическое лечение местнораспространенных нейробластом торак-абдоминальной локализации у детей. Злокачественные опухоли 2013;(2):187. [Andreev E.S., Sukhov M.N., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R., Rachkov V.E. Surgical treatment of locally advanced neuroblastomas of thoraco-abdominal localization in children. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2013;(2):187. (In Russ.).]
- Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004;45(7):1172–88. PMID: 15235064.
- Рущая Е.А., Пролесковская И.В., Ретровская А.А., Маслова Д.А. К вопросу о визуально определяемых факторах риска в стадировании нейробластом. *Онкопедиатрия* 2016;3(2):157. [Rutskaya E.A., Proleskovskaya I.V., Retrovskaya A.A., Maslova D.A. On the issue of image defined risk factors in neuroblastoma staging. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2016;3(2):157. (In Russ.).]
- Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в онкологии. Практическая онкология 2005;6(1):7–8. [Tyurin I.E. Oncological radiology. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2005;6(1):7–8. (In Russ.).]
- Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие в 2 томах. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 416 с. [Prokop M., Galanski M. Spiral and multilayer computed tomography: a training manual in 2 vol. M.: MEDpress-inform, 2009. 416 p. (In Russ.).]
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Лихоткина В.И., Терещенко Г.В., Терновая Е.С., Щербаков А.П., Ликарь Ю.Н., Рошин В.Ю., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Варфоломеева С.Р. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018;17(2):92–102. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-92-102. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Lihotkina V.I., Tereschenko G.V., Ternovaya E.S., Scherbakov A.P., Lika Yu.N., Roshchina V.Yu., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Varfolomeeva S.R. Lung metastases in childhood neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018;17(2):92–102. (In Russ.).]
- Stark D.D., Moss A.A., Brasch R.C., deLorimier A.A., Albin A.R., London D.A., Gooding C.A. Neuroblastoma: diagnostic imaging and

- staging. Radiology 1983;148(1):101–5. doi: 10.1148/radiology.148.1.6856817.
26. Hiorns M.P., Owens C.M. Radiology of neuroblastoma in children. Eur Radiol 2001;11(10):2071–81. doi: 10.1007/s003300100931.
 27. Кириллова О.А., Волкова Л.Д., Михайлова Е.В., Захарова Е.В., Поляков В.Г., Казанцев А.П. Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей. Онкопедиатрия 2015;2(2):121–30. doi: 10.15690/onco.v2.i2.1343. [Kirillova O.A., Volkova L.D., Mikhailova E.V., Zakharova E.V., Polyakov V.G., Kazantsev A.P. Clinical features and radiology of intraparenchymal neuroblastoma in children. Onkopediatriya = Onkopediatria 2015;2(2):121–30. (In Russ.)].
 28. 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.; INRG Task Force. The International 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.
 29. Lim I.I., Goldman D.A., Farber B.A., Murphy J.M., Abramson S.J., Basu E., Roberts S., LaQuaglia M.P., Price A.P. Image-defined risk factors for nephrectomy in patients undergoing neuroblastoma resection. J Pediatr Surg 2016;51(6):975–80. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.069.
 30. Yoneda A., Nishikawa M., Uehara S., Oue T., Usui N., Inoue M., Fukuzawa M., Okuyama H. Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma? Eur J Pediatr Surg 2016;26(1):117–22. doi: 10.1055/s-0035-1566100.
 31. Fumino S., Kimura K., Iehara T., Nishimura M., Nakamura S., Souzaki R., Nishie A., Taguchi T., Hosoi H., Tajiri T. Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. J Pediatr Surg 2015;50(12):2102–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.039.
 32. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Панкратьева Л.Л., Андреев Е.С., Грачев Н.С., Талыпов С.Р., Терешенко Г.В., Хамин И.Г., Ольшанская Ю.В., Нечеснюк А.В., Рошин В.Ю., Добренков К.В., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Терапия пациентов с 4S-стадией нейробластомы: опыт ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». Онкопедиатрия 2015;2(3):278. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Pankratieva L.L., Andreev E.S., Grachev N.S., Talypov S.R., Tereshchenko G.V., Khamin I.G., Olshanskaya Yu.V., Nechesnyuk A.V., Roshchin V.Yu., Dobrenkov K.V., Novichkova G.A., Varfolomeeva S.R. Therapy of patients with 4S-stage neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Onkopediatriya = Onkopediatria 2015;2(3):278. (In Russ.)].
 33. Avanzini S., Pio L., Erminio G., Granata C., Holmes K., Gambart M., Buffa P., Castel V., Valteau Couanet D., Garaventa A., Pistorio A., Cecchetto G., Martucciello G., Mattioli G., Sarnacki S. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. Pediatr Blood Cancer 2017;64(11). doi: 10.1002/pbc.26605.
 34. Siegel M.J., Ishwaran H., Fletcher B.D., Meyer J.S., Hoffer F.A., Jaramillo D., Hernandez R.J., Roubal S.E., Siegel B.A., Caudry D.J., McNeil B.J. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. Radiology 2002;223(1):168–75. doi: 10.1148/radiol.2231010841.
 35. Günther P., Holland-Cunz S., Schupp C.J., Stockklausner C., Hinz U., Schenk J.P. Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma. Eur J Pediatr Surg 2011;21(5):314–7. doi: 10.1055/s-0031-1280824.
 36. Tanaka Y., Kawashima H., Mori M., Fujiogi M., Suzuki K., Amano H., Morita K., Arakawa Y., Koh K., Oguma E., Iwanaka T., Uchida H. Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. Pediatr Surg Int 2016;32(9):845–50. doi: 10.1007/s00383-016-3932-z.
 37. Yoneda A., Nishikawa M., Uehara S., Oue T., Usui N., Inoue M., Fukuzawa M., Okuyama H. Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis? Pediatr Surg Int 2016;32(3):209–14. doi: 10.1007/s00383-016-3858-5.
 38. Irtan S., Brisse H.J., Minard-Colin V., Schleiermacher G., Galmiche-Rolland L., Le Cossec C., Elie C., Canale S., Michon J., Valteau-Couanet D., Sarnacki S. Image-defined risk factor assessment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection. Pediatr Blood Cancer 2015;62(9):1543–9. doi: 10.1002/pbc.25511.
 39. Shirota C., Tainaka T., Uchida H., Hinoki A., Chiba K., Tanaka Y. Laparoscopic resection of neuroblastomas in low- to high-risk patients without image-defined risk factors is safe and feasible. BMC Pediatr 2017;17(1):71. doi: 10.1186/s12887-017-0826-8.

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019. Принята в печать: 13.06.2019.

Article was received by the editorial staff: 18.03.2019. Accepted for publication: 13.06.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

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

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

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

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- <https://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.

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев: описание опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы

А.М. Сулейманова¹, С.С. Озеров², В.Ю. Рошин², Н.С. Грачёв², Н.А. Большаков², А.Е. Друй², Г.В. Терещенко²,
Д.М. Коновалов², Г.Б. Сагоян¹, Т.В. Шаманская², Д.Ю. Качанов², С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Амина Магомедовна Сулейманова aminasuleymanova313@gmail.com

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев (МНЭО) относится к редким опухолям с неопределенным биологическим поведением. Наиболее часто МНЭО локализируются в области головы и шеи. Стандартом терапии является радикальное хирургическое удаление опухоли, что зачастую сопряжено с высокими рисками тяжелых послеоперационных осложнений за счет локализации опухоли. В случае метастатической, местно-распространенной формы заболевания или в случае развития рецидивов используются альтернативные методы лечения, включающие химиотерапию, лучевую терапию. Целью данной публикации является изучение клинических и морфологических характеристик опухоли, оценка эффективности различных вариантов лечения, а также описание 2 клинических случаев МНЭО у детей раннего возраста.

Ключевые слова: меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев, редкие опухоли, дети, меланотическая прогенома, доброкачественные опухоли

Для цитирования: Сулейманова А.М., Озеров С.С., Рошин В.Ю., Грачёв Н.С., Большаков Н.А., Друй А.Е., Терещенко Г.В., Коновалов Д.М., Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев: описание опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):44–53.

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a description of the experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review

A.M. Suleymanova¹, S.S. Ozerov², V.Yu. Roshchin², N.S. Grachev², N.A. Bolshakov², A.E. Druy², G.V. Tereshchenko²,
D.M. Konovalov², G.B. Sagoyan¹, T.V. Shamanskaya², D.Yu. Kachanov², S.R. Varfolomeeva¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, 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

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) is a rare type of tumor with uncertain clinical behavior. The tumor commonly occurred in the head and neck region. Radical surgical resection is the standard of treatment, which is often associated with high risks of severe postoperative complications due to tumor localization. Alternative methods of treatment including chemotherapy/radiotherapy are used in metastatic, locally advanced and relapsed cases of MNTI. The aim of this study was to analyze clinical and morphological characteristics of the tumor, evaluate the effectiveness of various treatment options, and to describe two clinical cases of MNTI.

Key words: melanotic neuroectodermal tumor of infancy, rare tumor, children, melanotic progenoma, benign tumor

For citation: Suleymanova A.M., Ozerov S.S., Roshchin V.Yu., Grachev N.S., Bolshakov N.A., Druy A.E., Tereshchenko G.V., Konovalov D.M., Sagoyan G.B., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a description of the experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):44–53.

Информация об авторах (на момент написания статьи все авторы являлись сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)
А.М. Сулейманова: врач-детский онколог отделения хирургии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург отделения онкологии и детской хирургии, главный научный сотрудник отдела нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Gagara3@yandex.ru
В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
Н.С. Грачёв: д.м.н., врач-онколог, заведующий отделением онкологии и детской хирургии, руководитель группы хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии отдела хирургии и анестезиологии, 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>
Н.А. Большаков: врач-ортопед-травматолог отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

А.Е. Друй: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-drui@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Г.В. Терешенко: к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.tereshenko@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru
 Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения хирургии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 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>, SPIN-код: 9878-5540
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors (at the time of writing, all authors were collaborators of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia)

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminosuleymanova313@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Chief Researcher of the Department of Neurooncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Gagara3@yandex.ru

V.Yu. Roshin: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery Unit of the Department of Surgery and Anesthesiology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

N.A. Bolshakov: Orthopedic and Traumatologist of the Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

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

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiology Department Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.tereshenko@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

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

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

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

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

С.С. Озеров, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков: литературное редактирование, описание клинических случаев, предоставление литературных данных, предоставление данных о хирургическом этапе терапии

В.Ю. Рошин, Д.М. Коновалов: предоставление данных гистологической и иммуногистохимической картин опухоли с их описанием

А.Е. Друй: литературное редактирование, проведение и анализ данных молекулярно-генетического исследования

Г.В. Терешенко: предоставление данных визуализации и их описание

Г.Б. Сагоян: предоставление катamnестических данных пациентов

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, литературное редактирование

Authors' contributions

A.M. Suleymanova: scientific publications review and analysis, data analysis, writing the text of the manuscript, composing a resume, preparing the list of the references

S.S. Ozerov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov: article editing, description of the clinical cases, submitting scientific publications, description of the surgical treatment

V.Yu. Roshin, D.M. Konovalov: submitting histology and immunohistochemistry data

A.E. Druy: molecular genetic research and data analysis

G.V. Tereshchenko: submitting imaging data and the description

G.B. Sagoyan: submitting follow-up data

D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, article editing

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

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев (МНЭО) — редкий вид опухоли, происходящей из клеток нервного гребня и характеризующийся быстрым инфильтративным ростом [1]. МНЭО наиболее часто возникает у детей первого года жизни, но также может встречаться и у детей старшего возраста [2].

В большинстве случаев МНЭО локализуется в области головы и шеи, однако описаны случаи локализации процесса в центральной нервной системе (ЦНС), мягких тканях, яичке, придатке яичка, средостении, бедренной кости и т. д. [3–5]. Исторически для описания МНЭО использовались различные синонимы, такие как пигментная амелобластома, опухоль сетчатки, меланотическая эпителиальная одонтома. Стоит отметить, что термин «меланотическая прогенома» до настоящего времени широко используется для описания данного вида опухоли. Несмотря на противоречия в номенклатуре, МНЭО имеет характерную клиническую и морфологическую картину, что в свою очередь облегчает диагностику заболевания. Согласно Международной классификации болезней в онкологии (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) МНЭО относится к доброкачественным опухолям, однако в ряде случаев заболевание может протекать клинически, как злокачественный процесс с быстрым инфильтративным ростом, нарушением функции органов, разрушением костных структур. Примерно в 3 % случаев могут встречаться отдаленные метастазы [6, 7].

Основной метод лечения локализованных форм заболевания — хирургическое удаление опухоли. В случае метастатической, местно-распространенной формы и в случае развития рецидивов используются альтернативные методы лечения, такие как полихимиотерапия (ПХТ) и/или лучевая терапия (ЛТ), которые показали свою эффективность в нескольких опубликованных работах [8–10].

Целью настоящей публикации является изучение клинических и морфологических характеристик опухоли у пациентов с верифицированным диагнозом МНЭО в условиях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Проведена оценка эффективности различных вариантов лечения, а также приведено описание 2 клинических случаев МНЭО у детей раннего возраста.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с верифицированным на базе лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

диагнозом МНЭО за период с 01.2012 по 05.2019 г. (89 мес).

В анализ включены 6 пациентов: 4 больных получили все лечение или один из этапов мультимодальной терапии в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и 2 консультативных случая.

Диагноз установлен на основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований согласно критериям классификации опухолей головы и шеи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. Гистологически при окраске гематоксилином и эозином (ГИЭ) оценивали фиброзную строму, эпителиоидный и нейробластический компоненты опухоли. Для ИГХ-исследования использовались следующие маркеры: panCK AE1/AE3 (Панцитокератин), CK 19, синаптофизин (Synaptophysin), хромогранин А (Chromogranin A), CD99, Melan A, PS100 и HMB-45 (Human Melanoma Black), а также Ki-67 в качестве маркера индекса пролиферации.

Всем пациентам проводилась оценка результатов инструментальных методов обследования, включая компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографии. Для оценки статуса гена *BRAF* проведено молекулярно-генетическое исследование методом каплярной цифровой полимеразной цепной реакции (кцПЦР).

Оценивался объем проведенной терапии: ПХТ, локальный контроль (хирургическое лечение и/или ЛТ). Для оценки объема операции использовалась следующая классификация: R0 — микроскопически радикальная операция; R1 — микроскопически нерадикальная; R2 — макроскопически нерадикальная операция. Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с МНЭО.

Результаты

В исследование включены 6 пациентов за период с 01.2012 по 02.2019 г. Медиана возраста на момент развития первых симптомов составила 5,5 мес (диапазон — 2,5–29 мес), тогда как медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 6 мес (диапазон — 3,5–31 мес). Распределение по полу выглядело следующим образом — мальчики:девочки — 1:1 (таблица).

Клиническая картина была неспецифичной и зависела от локализации опухоли. Наиболее часто образование обнаруживалось родителями случайно при осмотре ребенка. Во всех случаях отмечалось быстрое увеличение размеров опухоли, при этом общее состояние пациентов не страдало. При пальпации образование имело плотную структуру, в половине случаев отмечалось изменение окраски кожных покровов над образованием. Наиболее часто образование локализовалось в области верхней челюсти — 3/6 (50 %), в 2/6 (33 %) — в височной области и в 1/6 (17 %) — в мягких тканях левого бедра.

Клинические и ИГХ-характеристики пациентов с МНЭО
Clinical and immunohistochemical characteristics of patients with MNTI

Пациент <i>Patient</i>	Пол <i>Gender</i>	Возраст на момент постановки диагноза (месяцы) <i>Age at time of diagnosis (months)</i>	Локализация <i>Localization</i>	ИГХ <i>Immunohistochemical</i>		Статус <i>BRAF-V600E</i>	Операция <i>R0/R1/R2 Operation R0/R1/R2</i>	Лечение <i>Treatment</i>	Наблюдение (мес) <i>Observation (month)</i>
				<i>panCK, PS100, HMB-45</i>	<i>Синаптофизин, хромогранин А Synaptophysin, Chromogranin A</i>				
1	Ж F	5,5	Мягкие ткани левого бедра <i>Soft tissue of the left thigh</i>	+ – +	+ –	Отрицательный <i>Negative</i>	R0	—	62,2
2	М	31	Височная область <i>Temple area</i>	+ + +	– +	Отрицательный <i>Negative</i>	R2	ПХТ, ЛТ <i>Chemotherapy/radiotherapy</i>	9,2
3	М	3	Верхняя челюсть <i>Maxilla</i>	+ – +	+ +	Отрицательный <i>Negative</i>	R2	—	13,4
4	М	7	Верхняя челюсть <i>Maxilla</i>	+ – +	+ –	Отрицательный <i>Negative</i>	R1	—	9,6
5	Ж F	6	Верхняя челюсть <i>Maxilla</i>	+ – –	– +	Отрицательный <i>Negative</i>	R1	—	Неизвестно <i>Lost to follow-up</i>
6	Ж F	4	Височная область <i>Temple area</i>	Не проводилось		Отрицательный <i>Negative</i>	R2	—	84,7

Всем пациентам проведено КТ/МРТ-сканирование с контрастным усилением. Проведение КТ было полезным для определения вовлечения костных структур, степени ремоделирования костной ткани, тогда как МРТ-сканирование позволяло оценить внескелетный компонент опухоли. Ни у одного пациента данных за наличие отдаленных метастазов получено не было.

Всем больным проведено хирургическое лечение: 1/6 – R0-резекция, 2/6 – R1-резекция, 3/6 – R2-резекция.

ЛТ выполнена 1 пациенту, при этом суммарная очаговая доза (СОД) составила 50,4 Гр, разовая очаговая доза (РОД) – 1,8 Гр. Облучение проводилось в режиме классического фракционирования: 1 раз в день, 5 дней в неделю.

Гистологическая картина при окрашивании ГИЭ имела характерные особенности: наличие фиброколлагеновой стромы, окружающей эпителиоидный и нейробластический компоненты опухоли. Во всех случаях отмечалось наличие пигмента в цитоплазме эпителиоидных клеток. ИГХ-исследование было проведено в 5/6 случаях. Эпителиоидные клетки экспрессировали эпителиальные и меланоцитарные маркеры: 5/5 – pan CK (AE1/AE3), 4/5 – HMB-45 и 1/5 – PS100. Нейробластические клетки экспрессировали синаптофизин в 3/5 и хромогранин А в 3/5 наблюдениях. Экспрессия Ki-67 составила в среднем 20 % (диапазон от 0 до 70 %) (см. таблицу).

При проведении молекулярно-генетического исследования методом цкПЦР ни у одного пациента не было обнаружено мутации *V600E* в гене *BRAF*.

Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 13,4 мес (диапазон – 9,2–84,7 мес). Пять пациентов живы, в 4 случаях после выполнения R1/R2-резекции не отмечено прогрессирования заболевания. Один пациент потерян из-под наблюдения.

Клинический случай № 1

Ребенок Д., 2011 г. р., поступил в отделение хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 4 месяцев в связи с наличием объемного образования правой височной области.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с 3-месячного возраста, когда родители заметили быстро увеличивающееся в размерах образование в правой височной области. По данным проведенного обследования по месту жительства (рентгенография черепа) выявлено неоднородное затемнение в лобно-височной области справа.

При поступлении в отделение хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева тяжесть состояния пациента была обусловлена наличием объемного образования правой височной области, самочувствие выражено не страдало. При пальпации образование безболезненное, костной плотности, размерами 5 × 6 см, кожа над образованием с синюшным оттенком. Образование деформировало надбровную область и латеральную стенку правой орбиты, отмечалась инфильтрация тканей верхнего века правого глаза (рис. 1). В неврологическом статусе дефицита не отмечено, сухожильные рефлексы живые, симметричные. Движения глаз в полном объеме. Лабораторно признаков опухолевой активности не отмечено, все показатели в пределах референсных значений.



Рис. 1. Клиническая картина. Объемное образование правой височной области, деформирующее надбровную область и латеральную стенку правой орбиты, инфильтрация тканей верхнего века правого глаза

Fig. 1. Clinical presentation. Right temporal region lesion which is deforming the superciliary region and the lateral wall of the right orbit with infiltration of the upper eyelid of the right eye

По результатам КТ головного мозга и костей черепа с контрастным усилением определялось массивное объемное образование в правой лобно-теменно-височной области, неправильной формы, размерами $6,0 \times 5,7 \times 6,3$ см (объем — 112 см^3). Образование было преимущественно интракраниальным компонентом неоднородной структуры (за счет множественных гиперденсивных включений), при этом внутренняя кортикальная пластинка резко утолщена, склерозирована (гиперостоз). Отмечалась резкая деформация контура мозгового черепа. МРТ позволила подтвердить наличие массивного компонента опухоли в правой височной области, неоднородной структуры преимущественно низкого сигнала на нативных изображениях (рис. 2).

В целях гистологической верификации и определения тактики дальнейшей терапии выполнена открытая биопсия образования правой височной области. Морфологические характеристики и иммунофенотип опухоли в большей степени соответствовали МНЭО. Принимая во внимание доброкачественный характер образования, низкую химиочувствительность, принято решение о проведении хирургического удаления опухоли.

На первом этапе выполнена ангиография с эндоваскулярной окклюзией артерий опухоли, с последующим удалением образования. Интраоперационно по периферии опухоль представляла собой толстую, пористую кость с плотноэластичным компонентом в центре. После удаления образования отмечалось формирование полости больших размеров. По данным визуализации в послеоперационном периоде (КТ головного мозга и костей черепа с контрастным усилением) отмечалось наличие остаточного компонента опухоли в области крыла клиновидной кости размерами $4,2 \times 0,9 \times 2,7$ см (объем — $5,3 \text{ см}^3$) с формированием кистозной полости. Через 3 мес от проведения операции данных за увеличение остаточного компонента опухоли получено не было, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

Через 8 мес наблюдения у пациента верифицирован острый лимфобластный лейкоз, ВП-иммуновариант. Была проведена терапия согласно протоколу ALL-MB-2008 для промежуточной группы риска, в настоящий момент ребенок находится в ремиссии. За время наблю-

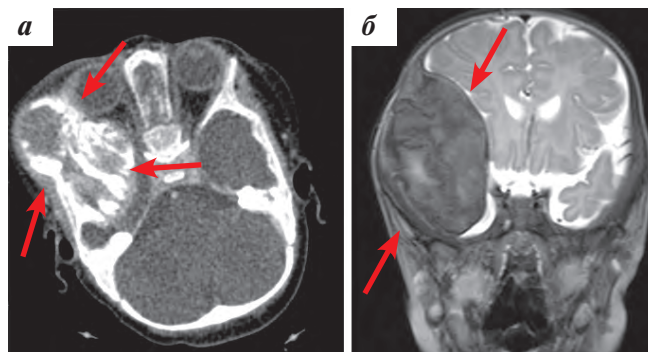


Рис. 2. Рентгенологическая картина: а — КТ головного мозга с контрастным усилением. Определяется массивное объемное образование в правой лобно-теменно-височной области размерами $6,0 \times 5,7 \times 6,3$ см (объем — 113 см^3), которое преимущественно представлено мягкотканым компонентом неоднородной структуры за счет множественных гиперденсивных включений; б — МРТ головного мозга с контрастным усилением. В правой височной области в проекции чешуи основной, височной, лобной и теменной костей, а также крыла основной кости определяется образование неправильной формы размерами $6,2 \times 5 \times 7,2$ см (объем — 117 см^3). Образование неоднородной структуры, преимущественно низкого сигнала на нативных изображениях, умеренно, неоднородно накапливающее контрастное вещество

Fig. 2. Radiological presentation: а — CT scans of the brain with contrast enhancement. A massive lesion is determined in the right fronto-parietal-temporal region with dimension of $6.0 \times 5.7 \times 6.3$ cm (volume — 113 cm^3). The lesion predominantly represented by the soft-tissue component of the heterogeneous structure, due to multiple hyperintense inclusions; б — MRI of the brain with contrast enhancement. The lesion with irregular shape is determined in the right temporal region, with dimensions of $6.2 \times 5 \times 7.2$ cm (volume — 117 cm^3). The mass is heterogeneous, with a low signal in native images and with heterogeneous contrast enhancement

дения отрицательной динамики со стороны остаточного компонента опухоли не отмечалось, размеры образования без динамики — $4,2 \times 0,9 \times 2,7$ см (объем — $5,3 \text{ см}^3$).

Через 84 мес от момента хирургического вмешательства ребенку проведена пластика сложного дефекта черепа. Дефект закрыт индивидуально изготовленной по стереолитографической модели титановой пластиной. Послеоперационный период протекал гладко. Длительность наблюдения составила 87 мес.

Клинический случай № 2

Ребенок С., 2013 г. р., болен с возраста 4 месяцев, когда родители заметили образование в области средней и нижней трети левого бедра, которое в динамике постепенно увеличивалось, при этом общее состояние ребенка не страдало.

В связи с выявленным образованием пациент госпитализирован в стационар по месту жительства для дообследования. По данным инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование мягких тканей, МРТ мягких тканей с контрастным усилением) выявлено образование в области переднезадней поверхности средней трети мягких тканей левого бедра размерами $2,9 \times 2,4 \times 2,6$ см (общий объем — $9,5 \text{ см}^3$). Образование располагалось подкожно, в толще жировой клетчатки, без капсулы. Инвазии в прилежащие структуры и мышцы бедра не отмечено (рис. 3). При цветовом доплеровском картировании регистрировался кровоток в виде единичных цветовых локусов. Лабораторно признаков опухолевой активности не отмечено.



Рис. 3. МРТ мягких тканей бедра с контрастным усилением. По передне-внутренней поверхности мягких тканей средней трети левого бедра определяется округлое образование с четкими контурами размерами $2,9 \times 2,4 \times 2,6$ см (объем — $9,5 \text{ см}^3$). Образование оттесняет мышцы бедра, не прорастая их

Fig. 3. MRI of the soft tissues of the thigh with contrast enhancement. The rounded formation with clear contours of $2.9 \times 2.4 \times 2.6$ cm in size (volume — 9.5 cm^3) is determined on the anteromedial surface of the soft tissues of the left thigh. The mass pushes the thigh muscles without invading them

В стационаре по месту жительства выполнена операция в объеме удаления образования внутренней поверхности левого бедра. Интраоперационно оно имело капсулу, спаянную с клетчаткой, и располагалось на мышцах, не прорастая их. Образование удалено в пределах здоровых тканей.

Макроскопически опухоль имела округлую форму с капсулой, диаметром 3 см. На разрезе ткань серо-черно-синюшного цвета хрящевой плотности. Микроскопически опухоль состояла из 2 типов клеток: 1-й тип — крупные эпителиоидные клетки со светлой цитоплазмой, при этом часть клеток содержала гранулы бурого пигмента. Клетки образовывали гнезда, альвеолярные и псевдожелезистые структуры в грубоволокнистой строме. Клетки 2-го типа были представлены скоплениями мелких, рыхло лежащих нейробластоматозных клеток с округлым гиперхромным ядром (рис. 4). Однако оценить радикальность хирургического вмешательства не представлялось возможным. Эпителиоидные клетки экспрессировали рапСК и белок НМВ-45. Мелкие нейробластоматозные опухолевые клетки экспрессировали нейронспецифическую енолазу, синаптофизин (Synaptophysin). Маркер пролиферативной активности Ki-67 определялся на 20 % опухолевых клеток (рис. 5). Таким образом, принимая во внимание гистологическое строение и иммунофенотип опухоли, а также клинические данные, установлен диагноз МНЭО.

Ребенок госпитализирован в отделение хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения тактики дальнейшего ведения.

По данным проведенного МРТ-исследования мягких тканей нижней конечности, в области первичной опухоли определялись послеоперационные изменения размерами $1,8 \times 2,3 \times 1$ см, равномерно накапливающие контрастный препарат, на фоне которых судить о наличии остаточного компонента опухоли не представлялось возможным.

Через месяц от инициального хирургического лечения выполнена повторная операция с иссечением постопера-

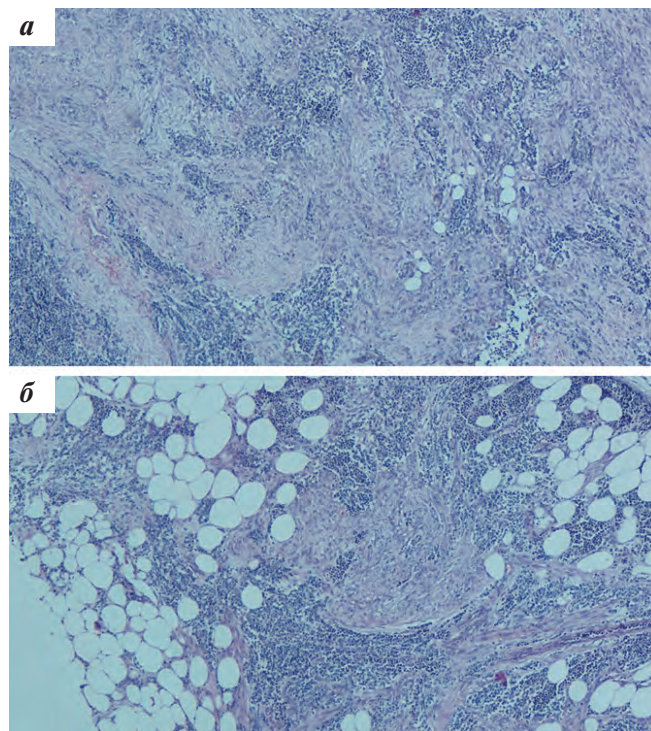


Рис. 4. Гистологическая картина опухоли (окраска ГИЭ): а — $\times 100$, б — $\times 200$. Неопластическая ткань имеет сложное гистологическое строение и состоит из нескольких типов клеток. В фиброзной строме располагаются группы, гнезда и тяжи крупных эпителиальных клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлой формы и содержат мелкоглыбчатый хроматин. Цитоплазма содержит мелкие гранулы темно-коричневого пигмента. Второй тип клеток представлен полями более мелких элементов с морфологией нейробластов

Fig. 4. Histological picture of the tumor (colored with hematoxylin and eosin): а — $\times 100$, б — $\times 200$. Neoplastic tissue consists of several types of cells. There are nests and cords of large epithelial cells with an average nuclear-cytoplasmic ratio in the fibrous stroma. The nuclei are round-shaped and contain chromatin. The cytoplasm includes small granules of dark brown pigment. The second cell type is represented by fields of smaller elements with the morphology of neuroblasts

ционных рубцовых тканей с зонами, накапливающими контраст по данным МРТ, и биопсией ипсилатеральных паховых лимфатических узлов. Гистологически опухолевые клетки в доставленном материале не определялись.

Учитывая гистологический тип опухоли, радикальность хирургического лечения, отсутствие данных за наличие отдаленных метастазов, пациент оставлен под динамическим наблюдением. Длительность наблюдения составила 62 мес, пациент жив без признаков заболевания.

Обсуждение

МНЭО — редкая опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом, наиболее часто поражающая область головы и шеи и характеризующаяся быстрым ростом у детей в возрасте первых 2 лет жизни [1].

В 1918 г. Krombächer впервые описал образование, схожее по своим морфологическим характеристикам с МНЭО [11].

Исторически с учетом отсутствия четкого понимания гистогенеза данного новообразования для обозначения МНЭО использовалось большое количество терминов, к наиболее частым из них относились:

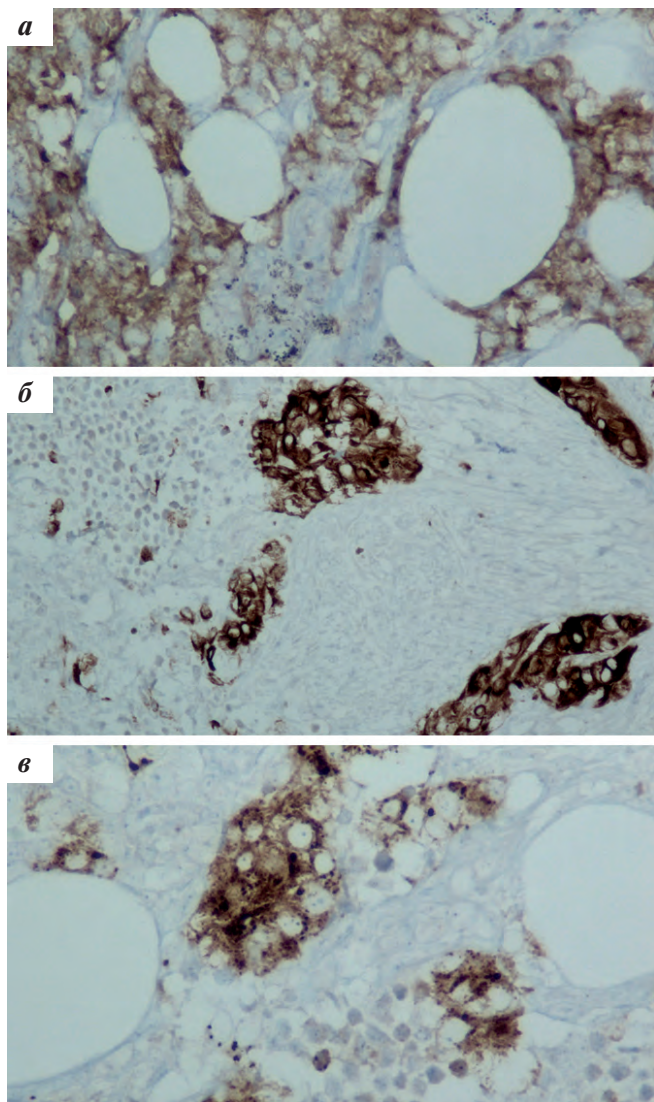


Рис. 5. Иммуногистохимическая картина: а — позитивные реакции с нейробластическими (синаптофизин (Synaptophysin)) и эпителиоидными (panCK (AE1/AE3), HMB-45) маркерами; б, в — позитивные реакции с эпителиальными клетками

Fig. 5. Immunohistochemical analysis: а — immunohistochemistry showed expression of neuroblastic (synaptophysin) and epithelioid (panCK (AE1/AE3), HMB-45) markers; б, в — positive reactions with epithelial cells

меланотическая прогерома, пигментная амелобластома, опухоль сетчатки, меланотическая эпителиальная одонтома, врожденная меланокарцинома [12].

Е.Д. Borello et al. в 1966 г. первыми использовали термин МНЭО. В своей работе они предложили теорию происхождения данного новообразования из клеток нервного гребня, опираясь на высокий уровень экскреции ванилилминдальной кислоты, по аналогии с повышенными ее показателями у пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой, гистогенез которых связан с происхождением из клеток нервного гребня. Кроме того, данное открытие позволило объяснить наличие в опухоли 2 популяций клеток — меланокитарных и примитивных нейроэктодермальных, они также происходят из нервного гребня [13].

Учитывая редкость данного вида опухоли и трудности диагностики МНОЭ, сведения об эпидемиоло-

гии этого заболевания крайне скудные. Так, группой исследователей проведено крупное ретроспективное исследование, в котором проанализированы 472 случая МНЭО, зарегистрированные в международной литературе за период с 1918 по 2013 г. Распределение по локализации выглядело следующим образом: верхняя челюсть — 279/472 (62,2 %), кости основания черепа — 70/472 (15,6 %), нижняя челюсть — 35/472 (7,8 %). При этом медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,5 мес [14]. Интракраниальные или с поражением вещества головного мозга МНЭО встречаются реже и составляют 6,1 % описанных наблюдений (полушария головного мозга, мозжечок, шишковидная железа).

В 92 % случаев МНЭО регистрируются у детей первого года жизни [15], что подтверждают собственные данные, медиана возраста в нашей когорте пациентов составила 6 мес. В научной литературе описаны 5 случаев врожденной МНЭО. При распределении по полу, как правило, присутствует превалирование лиц мужского пола, тогда как в нашей когорте число больных мужского и женского пола было одинаковым.

В настоящее время в научной литературе нет данных, указывающих на наличие предрасполагающих факторов к развитию данного типа опухоли. В частности, МНЭО не входят в число опухолей, встречающихся при синдроме Ли-Фраумени или других генетически обусловленных синдромах, таких как мутации в гене ретинобластомы (*RBI*), нейрофиброматоз или синдром Беквита-Видемана. В связи с этим стоит подчеркнуть уникальность клинического случая развития острого лимфобластного лейкоза у пациента с МНЭО, приведенного нами выше.

Клиническая картина при МНЭО неспецифична и зависит от локализации опухоли. Обращает на себя внимание наличие объемного образования, безболезненного при пальпации, высокой плотности, которое может сопровождаться отеком близлежащих тканей. Кожные покровы над образованием могут иметь синюшный оттенок, а со стороны слизистых оболочек вплоть до темно-синего окрашивания с блестящей поверхностью. Несмотря на доброкачественный характер образования, МНЭО может характеризоваться агрессивным клиническим течением, что проявляется быстрым ростом опухоли. Такое ее поведение на первом этапе позволяет думать об истинно злокачественных опухолях, таких как рабдомиосаркома и т. д.

При МНЭО не существует специфических диагностических маркеров. В некоторых публикациях сообщается о повышении уровня метаболитов катехоламинов в моче, что может наблюдаться у пациентов с нейробластомой. В обзоре В. Kruse-Lösler et al. уровень метаболитов катехоламинов в моче был повышен у 5/29 (17 %) пациентов, при этом повышение уровня катехоламинов в плазме крови отмечалось у 4/17 (23 %) больных. Уровни катехоламинов в плазме или в моче не зависели от первичной локализации опухоли

и, по-видимому, не коррелировали с повышенным риском рецидива или метастазирования [2].

Рентгенологически МНЭО имеют характерные признаки. При проведении КТ образование имеет экспансивный рост, отмечаются признаки разрушения кортикальной пластинки кости, формирование спикул и периостальной реакции. Мякотканый компонент имеет гиперденсивные характеристики, что связано с накоплением пигмента. Схожую картину можно видеть на изображениях при проведении МРТ — гиперинтенсивные участки на T1- и T2-взвешенных изображениях [16, 17].

При проведении гистологического исследования макроскопически МНЭО представляют собой плотную, дольчатую ткань. В зависимости от содержания пигмента опухоль может иметь сине-черный оттенок [18]. Микроскопически она состоит из островков маленьких круглых опухолевых клеток на фоне фиброколлагеновой стромы. Характерным признаком МНЭО является двойная популяция клеток, состоящая из эпителиоидных меланин-продуцирующих клеток и примитивных нейрогенных клеток в окружении фиброколлагеновой стромы. Клетки могут образовывать гнезда и псевдоальвеолярные структуры. Как правило, меланин-продуцирующие клетки расположены по периферии, тогда как нейрогенные клетки находятся в центральных отделах [19]. Меланин-продуцирующие клетки имеют эпителиоидную, многоугольную или кубовидную форму, для них характерно наличие обильной эозинофильной цитоплазмы с содержанием гранул меланина. Нейрогенная популяция состоит из небольших примитивных клеток с высоким ядерным и цитоплазматическим соотношением. Для них характерны круглые ядра с редко встречающимися включениями хроматина, картина «соль с перцем». Митотическая активность, как правило, невысокая, наличие зон некроза нехарактерно [20].

Для постановки диагноза МНЭО важно проведение ИГХ-исследования. Оба типа клеток характеризуются наличием экспрессии виментина и нейронспецифической енолазы. Эпителиоидные клетки обычно позитивны при окрашивании на цитокератин и маркеры дифференцировки меланоцитов, таких как HMB-45 и дофамин-β-гидроксилаза [21, 22]. Нейрогенные клетки экспрессируют синаптофизин и имеют отрицательную реакцию с антителами к цитокератину. В ряде случаев может отмечаться положительная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка [21, 23]. Обе популяции клеток, как правило, отрицательны в отношении PS100. В редких случаях отмечается экспрессия маркеров мышечной линии дифференцировки (десмин, гладкомышечный актин и миогенин), что, в свою очередь, может способствовать ошибочному диагнозу — рабдомиосаркома. D.F. de Souza et al. в своей работе провели оценку экспрессии нескольких белков клеточного цикла (белок p53 — TP53, E3 убиквитин-протеиновая

лигаза — MDM-2, циклин D1 — Cyclin D1, циклин A — Cyclin A и ядерный антиген пролиферирующих клеток — PCNA). Было показано, что эпителиоидные клетки имели экспрессию Cyclin D1, Cyclin A, PCNA и MDM-2 [24]. Основываясь на данном наблюдении, были сделаны выводы, что эти клетки обладают наибольшей пролиферативной активностью. Экспрессия MDM-2 также важна для понимания биологического поведения и развития опухоли, поскольку, будучи протоонкогеном, MDM-2 взаимодействует с белком P53, ингибируя его функцию. Кроме того, было продемонстрировано, что меланин-продуцирующие клетки характеризуются высокой экспрессией PCNA (40–50 %), что подтверждает их высокий пролиферативный потенциал [24].

В нашем исследовании гистологическая картина во всех случаях имела характерное двухкомпонентное строение с наличием фиброзной стромы. При этом эпителиоидный компонент экспрессировал маркеры меланоцитарной дифференцировки (HMB-45) в 80 % и panCK (AE1/AE3) — во всех случаях. Опираясь на собственные данные, достоверно судить о влиянии гистологического типа опухоли (преобладание того или иного компонента) на прогноз и течение заболевания не представляется возможным, однако французская группа исследователей в своей работе сделала предположение, что гистологические характеристики опухоли не коррелируют с агрессивным течением заболевания [25].

В настоящее время в отношении МНЭО не идентифицированы характерные молекулярно-генетические маркеры. В работе C.C. Gomes et al. было показано, что в одном из 3 исследованных случаев обнаружена мутация *BRAF-V600E*, характерная для злокачественной меланомы кожи [26]. В исследовании, проведенном нами, ни в одном из 6 наблюдений мутации *BRAF-V600E* обнаружено не было. Также в литературе описаны случаи с потерей гетерозиготности и делецией 1p, увеличением копий 7q у пациента с преобладанием нейробластического компонента опухоли [27] и наличием инактивирующей мутации в гене *CDKN2A*. Секвенирование рибонуклеиновой кислоты (РНК) при этом выявило наличие перестройки с участием гена *RPLP1* и кластера микроРНК *C19MC* у пациента с локализацией процесса в малоберцовой кости [28].

Дифференциальный диагноз МНЭО включает в себя целый ряд злокачественных новообразований, имеющих схожую гистологическую картину. К ним относятся: нейробластома, неходжкинская лимфома, саркома Юинга, альвеолярная рабдомиосаркома, злокачественная меланома кожи и светлоклеточная саркома мягких тканей.

Основным методом лечения МНЭО на сегодняшний день является ее хирургическое удаление [29]. Однако в связи с частой локализацией процесса в области головы и шеи проведение радикального хирургического лечения зачастую невозможно. Согласно данным французской группы исследовате-

лей, лишь в 18 % случаев удалось добиться R0-резекции, при этом локализация процесса в большинстве случаев приходилась на область верхней челюсти, что подтверждают и собственные данные. Стоит отдельно подчеркнуть, что данное исследование подвергло сомнению результаты предыдущих публикаций о неблагоприятном значении нерадикальной R1/R2-резекции у пациентов с МНЭО. Так, у 1 больного на фоне проведения ПХТ отмечалась прогрессия заболевания, тогда как после хирургического лечения в объеме R2-резекции удалось добиться стабилизации процесса, без признаков прогрессии за все время наблюдения. Собственные данные подтверждают это, ни у одного из 3 пациентов с R1/R2-резекцией/наличием остаточного компонента опухоли за весь период наблюдения не отмечено прогрессии заболевания. Однако для получения статистически значимых выводов необходимо проведение исследования на большей когорте больных.

Стандартных подходов к терапии нерезектабельных форм МНЭО в настоящий момент не существует. В научной литературе описаны попытки проведения ПХТ как единственной опции терапии и/или в сочетании с ЛТ [30, 31]. В обзоре A.F. Derache et al. приведены данные о 437 зарегистрированных с 1980 г. пациентах с МНЭО, при этом только 27 (6 %) из них получали дополнительные опции терапии: в 18/27 случаях проводилась только ПХТ, в 5/27 — ПХТ в сочетании с ЛТ и 3 больных получали только ЛТ. Из 24 пациентов, получавших ПХТ, 19 больных с сохранением остаточного компонента опухоли после нерадикальной операции получали неоадьювантную ПХТ и 5 пациентам после радикальной операции (в случае отсутствия остаточного компонента опухоли) проводилась адьювантная ПХТ. Учитывая гистологические характеристики опухоли (наличие нейробластов), в качестве препаратов для проведения ПХТ использовались доксорубицин, винкристин, циклофосфамид, этопозид и карбоплатин [14], которые применяют в протоколе лечения пациентов с нейробластомой [25, 32].

В группе пациентов, получавших неоадьювантную ПХТ ($n = 19$), отмечалось сокращение объема опухоли от 10 до 75 % от инициального размера в 8 случаях. Полный ответ был достигнут в 2/19 (11 %) наблюдениях, частичный ответ — в 9/19 (47 %), стабилизация заболевания — в 3/19 (16 %) и прогрессия заболевания была отмечена у 5/19 (26 %) пациентов. Таким образом, частота объективных ответов у данной группы больных составила 58 %. Медиана наблюдения у 5 пациентов с сохранением полной ремиссии составила 25,5 мес [14].

Из 6 проанализированных нами пациентов только в 1 случае была проведена ПХТ (в составе — этопозид,

карбоплатин и ифосфамид), при этом после 3 курсов ПХТ удалось добиться стабилизации процесса, в дальнейшем больному была проведена ЛТ, однако сокращения опухоли не произошло.

Частота рецидивов заболевания колеблется в пределах от 15 до 28 % [23, 25, 33]. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: возраст на момент постановки диагноза, пол, локализация опухоли в верхней челюсти и нерадикальное хирургическое лечение [2, 33], однако четких критериев для определения неблагоприятного течения заболевания нет. A.W. Barrett et al. в своей публикации предположили, что показатели митотической активности (более 2 фигур митоза на 10 полей зрения), индекс пролиферации Ki-67, превышающий 25 %, и наличие позитивной реакции к CD99 были связаны с более агрессивным поведением опухоли [22]. Также, по мнению некоторых авторов, считается, что преобладание нейробластического компонента в опухоли связано с более агрессивным течением заболевания и высоким риском развития локального рецидива [25]. Интересно, что возраст на момент постановки диагноза является прогностически неблагоприятным показателем, согласно данным крупного ретроспективного исследования. Было показано, что дети с верифицированным в течение первых 2 месяцев жизни диагнозом рецидивировали с большей вероятностью в течение 6 мес и имели более низкую бессобытийную выживаемость. В то время как пациенты, которым диагноз был установлен в возрасте 4–5 месяцев и старше, имели минимальный риск развития рецидива [14]. Однако исследование французской группы подвергло сомнению это наблюдение, тем самым подчеркивая необходимость проведения исследований с включением большего числа пациентов [25].

Выводы

Данное исследование демонстрирует крайне редкую частоту встречаемости МНЭО, тем не менее необходимо включение данного вида опухоли в дифференциально-диагностический ряд у детей раннего возраста, особенно с локализацией процесса в области головы и шеи ввиду быстрого и инфильтративного ее роста.

Радикальное хирургическое удаление является методом выбора. Стандартизованных подходов к терапии пациентов с нерезектабельной и метастатической МНЭО не существует. Роль ПХТ и ЛТ до конца не определена. Кроме того, для понимания биологического поведения опухоли и повышения эффективности терапии необходимо изучение молекулярно-генетического профиля МНЭО на большей когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics, malignant soft tissue tumors, vol. 149. Lyon: IARC Press, 2005.
2. Kruse-Lösler B., Gaertner C., Bürger H., Seper L., Joos U., Kleinheinz J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102 (2):204–16. PMID: 16876064. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.010.
3. Stowens D., Lin T.H. Melanotic progenoma of the brain. Hum Pathol 1974;5(1):105–13. doi: 10.1016/s0046-8177(74)80104-8.
4. Elli M., Aydin O., Pinarli F.G., Dagdemir A., Dabak N., Selcuk M.B., Acar S. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy of the femur. Pediatr Hematol Oncol 2006;23(7):579–86. PMID: 16928653. doi: 10.1080/08880010600812561.
5. Choi I.S., Kook H., Han D.K., Baek H.J., Jung S.T., Lee J.H., Park J.G., Hwang T.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the femur: a case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29(12):854–7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31815815ae.
6. Batsakis J.G. Pathology consultation: melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1987;96:128–9. PMID: 3028235. doi: 10.1177/000348948709600132.
7. Nicosia G., Spennato P., Aliberti F., Cascone D., Quaglietta L., Errico M.E., Muto M., Ionna F., Cinalli G. Giant melanotic neuroectodermal tumor of infancy (melanotic progenoma) of the head and neck: report of a malignant case. J Neurosurg Pediatr 2017;19(5):538–45. PMID: 28291424. doi: 10.3171/2016.11.PEDS16509.
8. Kumari T.P., Venugopal M., Mathews A., Kusumakumary P. Effectiveness of chemotherapy in melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Pediatr Hematol Oncol 2005;22(3):199–206. PMID: 16020102. doi: 10.1080/08880010509021450.
9. Hered R.W., Smithwick W. 4th, Sandler E., Goldstein J.D. Orbital melanotic neuroectodermal tumor of infancy successfully treated with chemotherapy and subtotal excision. J AAPOS 2007;11(5):504–5. PMID: 17532239. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.03.010.
10. Cohen B.H., Handler M.S., De Vivo D.C., Garvin J.H. Jr, Hays A.P., Carmel P. Central nervous system melanotic neuroectodermal tumor of infancy: value of chemotherapy in management. Neurology 1988;38(1):163–4. PMID: 2827053. doi: 10.1212/wnl.38.1.163-a.
11. Krombecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwulste. Beitr Pathol Anat Allg Pathol. 1918;64:165–97.
12. Lurie H.I. Congenital melanocarcinoma, melanotic adamantinoma, retinal anlage tumor, progenoma, and pigmented epulis of infancy. Cancer 1961;14(5):1090–1108. doi: 10.1002/1097-0142(196109/10)14:5<1090.
13. Borello E.D., Gorlin R.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy – a neoplasm of neural crest origin. Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. Cancer 1966;19(2):196–206. doi: 10.1002/1097-0142(196602)19:2<196::aid-cnrcr2820190210>3.0.co;2-6.
14. Derache A.F., Rocourt N., Delattre C., Vinchon M., Orbach D., Leblond P. Les tumeurs neuroectodermiques melanotiques infantiles: etat actuel des connaissances. Bull Cancer 2014;101:e626–36. doi: 10.1684/bdc.2014.1985.
15. Sapru B.L., Jeyaraj P., Mukherjee B. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Med J Armed Forces India 2002;58(3):253–6. doi: 10.1016/S0377-1237(02)80142-3.
16. Haque S., McCarville M.B., Sebire N., McHugh K. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: CT and MR findings. Ped Radiol 2012;42:e699–705. doi: 10.1007/s00247-011-2339-1.
17. Suzuki C., Maeda M., Matsushima N., Takamura M., Matsubara T., Taki W., Takeda K. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the skull: CT and MRI features. J Neuroradiol 2007;34(3):212–3. PMID: 17582497. doi: 10.1016/j.neurad.2007.04.006.
18. Cates J.M.M., Coffin C.M. Neurogenic tumors of soft tissue. prospective of pediatric pathology. Pediatr Dev Pathol 2012;15(1suppl):62–107. PMID: 22420725. doi: 10.2350/11-03-1003-PB.1.
19. Higashi K., Ogawa T., Onuma M., Usubuchi H., Imai Y., Takata I., Hidaka H., Watanabe M., Sasahara Y., Koyama S., Kure S., Katori Y. Clinicopathological features of melanotic neuroectodermal tumor of infancy: Report of two cases. Auris Nasus Larynx 2016;43(4):451–4. doi: 10.1016/j.anl.2015.10.010.
20. Dehner L.P., Sibley R.K., Sauk J.J. Jr, Vickers R.A., Nesbit M.E., Leonard A.S., Waite D.E., Neeley J.E., Ophoven J. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a clinical, pathological, ultrastructural and tissue culture study. Cancer 1979;43(4):1389–410. PMID: 221089. doi: 10.1002/1097-0142(197904)43:4<1389::aid-cnrcr2820430429>3.0.co;2-v.
21. Kapandia S.B., Frisman D.M., Hitchcock C.L., Ellis G.L., Popek E.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: clinicopathological, immunohistochemical, and flow cytometric study. Am J Surg Pathol 1993;17(6):566–73. PMID: 8392815. doi: 10.1097/00000478-199306000-00004.
22. Barrett A.W., Morgan M., Ramsay A.D., Farthing P.M., Newman L., Speight P.M. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93(6):688–98. PMID: 12142876.
23. Soles B.S., Wilson A., Lucas D.R., Heider A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Arch Pathol Lab Med 2018;142(11):1358–63. doi: 10.5858/arpa.2018-0241-RA.
24. de Souza D.F., Sendyk D.I., Seo J., da Fonseca E.V., Naclério-Homem M. da G., Deboni M.C. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the maxilla. Case Rep Dent 2013;2013:726815. doi: 10.1155/2013/726815.
25. Moreau A., Galmiche L., Minard-Colin V., Rachwalski M., Belhous K., Orbach D., Joly A., Picard A., Kadlub N. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the head and neck: a French multicenter study. J Craniomaxillofac Surg 2018;46(2):201–6. doi: 10.1016/j.jcms.2017.12.001.
26. Gomes C.C., Diniz M.G., de Menezes G.H., Castro W.H., Gomez R.S. BRAFV600E Mutation in Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: Toward Personalized Medicine? Pediatrics 2015;136(1):e267–9. doi: 10.1542/peds.2014-3331.
27. Neven J., Hulsbergen-van der Kaa C., Groot-Loonen J., de Wilde P.C., Merks M.A. Recurrent melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a proposal for treatment protocol with surgery and adjuvant chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106(4):493–6. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.02.001.
28. Barnes D.J., Hookway E., Athanasou N., Kashima T., Oppermann U., Hughes S., Swan D., Lueerssen D., Anson J., Hassan A.B. A germline mutation of CDKN2A and a novel RPLP1-C19MC fusion detected in a rare melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. BMC Cancer 2016;16:629. doi: 10.1186/s12885-016-2669-3.
29. Retna Kumari N., Sreedharan S., Balachandran D. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2007;25(3):e148–51. PMID: 17951934.
30. Woessmann W., Neugebauer M., Gossen R., Blütters-Sawatzki R., Reiter A. Successful chemotherapy for melanotic neuroectodermal tumor of infancy in a baby. Med Pediatr Oncol 2003;40:e198–204. PMID: 12518354. doi: 10.1002/mpo.10135.
31. Atkinson G.O. Jr, Davis P.C., Patrick L.E., Winn K.J., Ball T.I., Wyly J.B. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: MR findings and a review of the literature. Pediatr Radiol 1989;20:e20–2. PMID: 2557574. doi: 10.1007/bf02010627.
32. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board: Neuroblastoma treatment (PDQ®): health professional version. In: PDQ cancer information summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) [cited 2016 Jul 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>;2002.
33. Rachidi S., Sood A.J., Patel K.G. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg 2015;73(10):1946–56. doi: 10.1016/j.joms.2015.03.061.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2019. Принята в печать: 26.08.2019.

Article was received by the editorial staff: 01.08.2019. Accepted for publication: 26.08.2019.

Исследование адаптационных механизмов регуляции микроциркуляторного русла у больных гемофилией

И.Л. Давыдкин¹, Ю.А. Гергель¹, Д.А. Кудлай², И.В. Куртов¹, О.Е. Данилова¹, Т.П. Кузьмина¹, К.В. Наумова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контактные данные: Юлия Анатольевна Гергель Kossyuy1@yandex.ru

Введение. Частые кровотечения при гемофилии значительно ухудшают качество жизни больных. Патогенез кровопотери при гемофилии изучен недостаточно, особенно на уровне сосудов, поэтому при данном заболевании необходимо исследование микроциркуляции.

Цель исследования — оценить механизмы регуляции перфузии тканей кровью и адаптационные резервы системы микроциркуляции у больных гемофилией.

Материалы и методы. Проведена оценка общей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у 44 больных гемофилией А в возрасте от 14 до 20 лет. Тяжелая форма заболевания была у 59 % больных, средняя — у 32 %, легкая — у 9 % пациентов. В контрольную группу вошли 26 здоровых мужчин в возрасте от 14 до 19 лет. Датчиками снимались показатели кровотока в области указательных пальцев с обеих сторон. У 20 больных гемофилией А выполнена окклюзионная проба.

Результаты исследования. У больных гемофилией обнаружены асимметричные изменения параметров микроциркуляции при измерении в области указательных пальцев. В покое при гемофилии выявлено преобладание вазоспазма: снижение показателя перфузии М, увеличение шунтирования крови за счет преобладания миогенного тонуса. Вместе с тем показатели нейrogenного тонуса имели тенденцию к снижению. При окклюзионной ишемии вазоспазм в первые секунды от момента начала воздействия стрессового фактора замедлен.

Заключение. Исследование позволило выявить дисрегуляцию тонуса сосудов микроциркуляторного русла у молодых больных гемофилией в покое и при воздействии стрессового фактора в виде кратковременной ишемии. Поэтому при гемофилии с молодого возраста необходим контроль микроциркуляции для своевременной профилактики как кровотечений, так и сердечно-сосудистой патологии, связанной с вазоспазмом.

Ключевые слова: гемофилия, кровотечения, микроциркуляция, регуляция перфузии, эндотелий, шунтирование крови

Для цитирования: Давыдкин И.Л., Гергель Ю.А., Кудлай Д.А., Куртов И.В., Данилова О.Е., Кузьмина Т.П., Наумова К.В. Исследование адаптационных механизмов регуляции микроциркуляторного русла у больных гемофилией. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):54–8.

Research of adaptation mechanisms of regulation of microcirculatory beds in patients with hemophilia

I.L. Davydkin¹, Yu.A. Gergel¹, D.A. Kudlay², I.V. Kurtov¹, E.O. Danilova¹, T.P. Kuzmina¹, K.V. Naumova¹

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ²National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Introduction. Frequent bleeding with hemophilia significantly worsens the quality of life of patients. The pathogenesis of hemorrhage in hemophilia has not been studied enough, especially at the vascular level, so it is necessary to study microcirculation in this disease.

The purpose of the study is to assess the mechanisms of regulation of blood tissue perfusion and the adaptive reserves of the microcirculation system in patients with hemophilia.

Materials and methods. Total microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry in 44 patients with hemophilia A between the ages of 14 and 20 years. Severe form of the disease was in 59 % of patients, the average — in 32 %, light — in 9 % of patients. The control group included 26 healthy men aged 14 to 19 years. The sensors recorded blood flow in the index fingers on both sides. In 20 patients with hemophilia A, an occlusion test was performed.

The results of the study. In patients with hemophilia, asymmetric changes in microcirculation parameters were detected when measured in the area of the index fingers. At rest in patients with hemophilia, the prevalence of vasospasm was revealed: a decrease in the perfusion index M, an increased blood bypass due to the predominance of myogenic tone. However, neurogenic tone indicators tended to decrease. During occlusive ischemia, vasospasm is slowed down in the first seconds after the onset of exposure to the stress factor.

Conclusion. The study revealed a dysregulation of the vascular tone of the microvasculature in young hemophilia patients at rest and under the influence of a stress factor in the form of short-term ischemia. Therefore, with hemophilia from a young age, control of microcirculation is necessary for the timely prevention of both bleeding and cardiovascular pathology associated with vasospasm.

Key words: hemophilia, bleeding, microcirculation, regulation of perfusion, endothelium, shunting of blood

For citation: Davydkin I.L., Gergel Yu.A., Kudlay D.A., Kurtov I.V., Danilova E.O., Kuzmina T.P., Naumova K.V. Research of adaptation mechanisms of regulation of microcirculatory beds in patients with hemophilia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):54–8.

Информация об авторах

И.Л. Давыдкин: д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе СамГМУ, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>
 Ю.А. Гергель: к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ, e-mail: Kossyy1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9525-0058>
 Д.А. Кудлай: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ГНЦ Институт иммунологии, e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
 И.В. Куртов: к.м.н., заведующий отделением гематологии № 1 Клиники госпитальной терапии СамГМУ, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>
 О.Е. Данилова: к.м.н., доцент, заведующая отделением гематологии № 2 Клиники госпитальной терапии СамГМУ, e-mail: dani29051978@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>
 Т.П. Кузьмина: ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5378-5687>
 К.В. Наумова: ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Сам ГМУ, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3170-1881>

Information about the authors

I.L. Davydkin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Development of Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>
 Yu.A. Gergel: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinical Therapy and Transfusiology Samara State Medical University, e-mail: Kossyy1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9525-0058>
 D.A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
 I.V. Kurtov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Hematology Department No. 1 of the Hospital Therapy Clinic of Samara State Medical University, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>
 O.E. Danilova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Hematology Department No. 2 of the Hospital Therapy Clinic of Samara State Medical University, e-mail: dani29051978@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>
 T.P. Kuzmina: Assistante of the Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinical Therapy and Transfusiology Samara State Medical University, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5378-5687>
 K.V. Naumova: Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinical Therapy and Transfusiology Samara State Medical University, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3170-1881>

Вклад авторов

И.Л. Давыдкин: координация сбора данных, научное редактирование статьи
 Ю.А. Гергель: сбор и интерпретация данных, координация сбора данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи
 Д.А. Кудлай, И.В. Куртов, О.Е. Данилова, Т.П. Кузьмина, К.В. Наумова: интерпретация клинических и лабораторных данных

Authors' contributions

I.L. Davydkin: coordination of data collection, scientific editing of the article
 Y.A. Gergel: data collection and interpretation, coordination of data collection, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, scientific editing of the article
 D.A. Kudlay, I.V. Kurtov, O.E. Danilova, T.P. Kuzmina, K.V. Naumova: 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 настоящее время в мире около 400 000 мужчин страдают гемофилией, связанной, как правило, с наследственным ухудшением гемостаза из-за дефицита факторов свертывания крови, чаще VIII (гемофилия А) и IX (гемофилия В). В большинстве случаев заболевание имеет либо тяжелое течение, либо средней тяжести, когда уровень дефицитного фактора свертывания крови составляет менее 5 %. Благодаря современному лечению продолжительность жизни пациентов с гемофилией увеличилась [1–6]. В то же время современная заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови не всегда позволяет решить проблему кровоточивости при гемофилии [7]. При уровне дефицитного фактора менее 1 % сохраняется возможность появления спонтанных геморрагий, в том числе в суставах, что служит причиной нетрудоспособности молодых мужчин [8]. В настоящее время для больных гемофилией с юношеских лет актуально

выявление факторов предрасположенности к заболеваниям, традиционно связанным с увеличением возраста, например заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В литературе приводятся данные о большей распространенности артериальной гипертензии среди больных гемофилией по сравнению с общей популяцией [9, 10]. Патогенетически важным звеном любого патологического процесса является изменение микроциркуляции, состояние которой при гемофилии изучено недостаточно [11–14]. Актуально исследование особенностей регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла, их адаптационных резервов при гемофилии, которые позволят выявить дополнительные звенья патогенеза данного заболевания.

Цель исследования — оценить механизмы регуляции перфузии тканей кровью и адаптационные резервы системы микроциркуляции у больных гемофилией.

Материалы и методы

Обследованы 44 больных гемофилией А в возрастном диапазоне: 14 лет — 4 (9 %) человека, 15 лет — 6 (13,6 %), 16 лет — 17 (38,7 %), 17 лет — 13 (29,6 %), 18 лет — 3 (6,8 %), 20 лет — 1 (2,3 %), проживающих в Самарской области. Тяжелая форма заболевания была у 59 % больных, средняя — у 32 %, легкая — у 9 % пациентов. В контрольную группу вошли 26 здоровых мужчин: в возрасте 14 лет — 2 (7,7 %) человека, 15 лет — 2 (7,7 %), 16 лет — 10 (38,5 %), 17 лет — 9 (34,6 %), 18 лет — 2 (7,7 %), 19 лет — 1 (3,8 %). Исследование микроциркуляции проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии [12, 13] с помощью прибора ЛАКК-02 (Россия), датчиками снимались показатели кровотока в области указательных пальцев с обеих сторон. Оценивали средние показатели перфузии (М, перф. ед.), коэффициента вариации, отражающего механизмы контроля за перфузией (Кв, %), миогенного (МТ) и нейрогенного (НТ) тонусов, шунтирования (ПШ = МТ/НТ), средней амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне ($A_{\max}$ Э, перф. ед.) и относительный показатель $A_{\max}$ Э/М. Критериями исключения при исследовании микроциркуляции были: курение, наличие заболеваний сосудов, отказ от проведения исследования. У 20 больных гемофилией и у всех представителей контрольной группы была проведена окклюзионная проба [12, 13, 15]. Распределение пациентов с гемофилией в данной группе по возрасту и степени тяжести было аналогично распределению по возрасту и степени тяжести заболевания в общей группе обследованных. В ходе ее выполнения манжета тонометра фиксировалась на правом плече. В течение первой минуты осуществлялась регистрация исходного уровня кровотока в области указательного пальца, затем, не прерывая записи, создавалась 3-минутная окклюзия путем быстрого нагнетания воздуха в манжету и поддержания давления на уровне 220–250 мм рт. ст., по истечении указанного времени воздух из манжеты быстро выпускался. В течение последующих 6 мин регистрировались показатели микроциркуляции в ходе восстановления кровотока. Определяли уровни перфузии: исходный (М), максимальный ($M_{\max}$) при реактивной постокклюзионной гиперемии, восстановления ($M_{\text{восст.}}$), резерв микрокровотока (РКК, % = $M_{\max}/M_{\text{исх.}}$), минимальный ($M_{\min}$) — при максимальном сдавлении сосудов манжетой тонометра. Определяли временные интервалы (в секундах): Т2–Т3 — время от начала окклюзии до достижения $M_{\min}$; Т4–Т6 — от начала увеличения перфузии до достижения $M_{\max}$; Т6–Т7 — время полувосстановления перфузии после ишемии. Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 7.0.1. Представление полученных данных проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [16].

Результаты исследования

У больных гемофилией обнаружены асимметрич-

Таблица 1. Параметры общей микроциркуляции у больных гемофилией
Table 1. Parameters of general microcirculation in hemophilia patients

Параметры Parameters	Группа Group	Правая сторона Right side	Левая сторона Left side
		M ± m	M ± m
М, перф. ед. Average perfusion rate	К	19,37 ± 0,78	18,68 ± 1,03
	Б	16,75 ± 1,51	14,45 ± 1,01 ($p_k = 0,007$)
Кв, % Coefficient of variation, %	К	6,45 ± 0,78	6,45 ± 1,03
	Б	10,75 ± 1,74 ($p_k = 0,047$)	11,64 ± 1,93 ($p_k = 0,03$)
МТ Myogenic tone	К	2,57 ± 0,18	2,80 ± 0,29
	Б	2,80 ± 0,40	3,35 ± 0,44
НТ Neurogenic tone	К	2,05 ± 0,13	2,14 ± 0,12
	Б	2,05 ± 0,25	2,46 ± 1,42
ПШ Bypass rate	К	1,28 ± 0,09	1,32 ± 0,12
	Б	1,50 ± 0,15 ($p_k = 0,04$)	1,62 ± 0,22 ($p_k = 0,03$)
$A_{\max}$ Э, перф. ед. Average amplitude of perfusion fluctuations in the endothelial range	К	0,56 ± 0,11	0,50 ± 0,05
	Б	0,76 ± 0,11	0,91 ± 0,14 ($p_k = 0,03$)
$A_{\max}$ Э/М, перф. ед. Relative indicator of fluctuations in perfusion in the endothelial range	К	2,85 ± 0,45	2,67 ± 0,34
	Б	4,65 ± 0,78	6,55 ± 1,20 ($p_k = 0,02$)

Примечание. К — контрольная группа; Б — больные гемофилией; p_k — достоверность разницы показателей по сравнению с контролем с соответствующей стороны тела.

Note. K — control group; B — patients with hemophilia; p_k — the reliability of the difference in indicators compared with the control on the corresponding side of the body.

ные изменения параметров микроциркуляции при измерении в области указательных пальцев (табл. 1).

У больных гемофилией выявлено снижение показателя М по сравнению с контрольной группой, слева разница достоверна и составила 23 % ($p = 0,007$). При этом Кв у больных увеличен с обеих сторон: справа — на 67 % ($p = 0,04$), слева — на 80 % ($p = 0,03$), что свидетельствует об активации механизмов регуляции тонуса микрососудов при гемофилии. Показатели МТ у больных имели тенденцию к повышению, тогда как показатели НТ — к снижению, в связи с чем ПШ был достоверно увеличен на 15 % справа ($p_k = 0,03$) и 23 % слева ($p_k = 0,03$), что может приводить к ухудшению тканевого микрокровотока. Обращает на себя внимание увеличение $A_{\max}$ Э с обеих сторон у больных гемофилией, достоверно слева — на 82 % ($p = 0,03$), что свидетельствует о снижении тонуса микрососудов, обеспечиваемого эндотелием. Это подтверждено увеличением относительного показателя $A_{\max}$ Э/М слева достоверно в 2,4 раза ($p = 0,02$). Известно, что снижение амплитуды осцилляций сочетается с повышением тонуса и жесткости самой сосудистой стенки, и, наоборот, повышение амплитуд является следствием снижения сосудистого тонуса [12].

Установлено, что изменение показателя перфузии зависит от степени тяжести гемофилии: при легкой степени показатель М был снижен на 53 % ($p = 0,0005$), при средней — на 21 % ($p = 0,01$). У больных с тяжелой

гемофилией в 60 % наблюдений он был нормальным или повышенным.

Для оценки адаптационных резервов механизмов регуляции тонуса микрососудов была проведена окклюзионная проба (табл. 2).

Таблица 2. Параметры общей микроциркуляции у больных гемофилией при проведении окклюзионной пробы

Table 2. Parameters of general microcirculation in hemophilia patients during an occlusion test

Параметры Parameters		Больные Patients		Контроль Control	
		справа right	слева left	справа right	слева left
М _{исх} , перф. ед.	M ± m	15,9 ± 1,1	15,6 ± 1,1	16,0 ± 0,8	15,7 ± 1,4
М _{min} , перф. ед.	M ± m	2,1 ± 0,6 <i>p</i> = 0,04	3,2 ± 0,3	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,3
ПФ _{max} , перф. ед.	M ± m	22,0 ± 0,7	20,0 ± 0,2	21,7 ± 0,7	21,9 ± 0,6
T2–T3, с	M ± m	20,7 ± 7,4 <i>p</i> = 0,03	29,8 ± 6,1 <i>p</i> = 0,01	16,0 ± 2,0	15,3 ± 2,1
T4–T6, с	M ± m	9,7 ± 2,1	11,5 ± 0,8	10,4 ± 1,6	13,4 ± 3,1
T6–T7, с	M ± m	16,8 ± 9,2 <i>p</i> = 0,03	17,1 ± 9,4	22,8 ± 8,5	26,9 ± 7,2
РКК, % Microblood reserve, %	M ± m	139,2 ± 6,3	129,4 ± 11,0	128,3 ± 3,9	129,9 ± 10,5

Примечание. *p* — достоверность различий по сравнению с контрольными значениями на соответствующей стороне тела.

Note. *p* — significance of differences compared with control values on the corresponding side of the body.

В период реактивной постокклюзионной гиперемии, обусловленной дилатацией спазмированных микрососудов, уровень максимальной перфузии у больных гемофилией соответствовал контрольным значениям. Интервал времени от конца периода ишемии до достижения максимальной перфузии (Т4–Т6), характеризующий вазодилатирующие свойства эндотелия, в группе больных был увеличен на 7 %, слева — на 14%, что отражало склонность к инертности вазодилатации на уровне микрокровотока при гемофилии. Интервал Т2–Т3, отражающий скорость вазоспазма после воздействия стрессового фактора на фоне активации симпатических влияний, у больных

гемофилией был достоверно увеличен: справа на 29 % (*p* = 0,03), слева — на 49 % (*p* = 0,01). Интервал Т6–Т7, отражающий период полувосстановления перфузии после реактивной гиперемии, у больных гемофилией укорочен по сравнению с контролем справа — на 26 % (*p* = 0,03), слева — на 36 %, что свидетельствовало об активации тканевых вазоспастических механизмов.

Обсуждение результатов исследования

Анализ изменений тонуса микрососудов у больных гемофилией выявил у них склонность к снижению перфузии тканей кровью в покое за счет активации регуляторных механизмов, тенденции к повышению МТ, усиления ПШ крови. Данные реакции микроциркуляции, возможно, являются приспособительными и защищают больных гемофилией от частых кровопотерь [17]. В то же время вышеописанное состояние микроциркуляции может способствовать развитию в тканях хронической ишемии, на фоне чего эндотелий начинает вырабатывать вазоактивные вещества, способствующие расширению сосудов в покое [12–15, 18, 19]. Возможно, у больных гемофилией это является причиной инертности прекапиллярных сфинктеров и замедления вазоспазма в первые секунды при стрессе. В условиях более длительной ишемии вазодилататорные свойства эндотелия при гемофилии, возможно, истощаются быстрее, чем у здоровых людей, повышается тонус прекапиллярных сфинктеров за счет миогенной активности, замыкается порочный круг.

Заключение

Проведенные исследования позволили выявить дисрегуляцию тонуса сосудов микроциркуляторного русла у молодых больных гемофилией. Повышенный спазм микрососудов в состоянии покоя может с увеличением возраста пациентов способствовать развитию у них сердечно-сосудистой патологии. Выявленное замедление вазоспастических реакций в условиях стресса является дополнительным фактором повышенной кровоточивости у больных гемофилией. С молодого возраста при данной патологии требуются контроль состояния микроциркуляции и разработка мер профилактики ее нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beby A.T., Haarmann H. Comparison of annual cost of recombinant factor VIII (full-length vs. B-domain deleted) for treatment of haemophilia A in The Netherlands. *Haemophilia* 2014;20(Issue 2):34–5.
2. Astermark J., Dolan G., Hilberg T., Jiménez-Yuste V., Laffan M., Lassila R., Lobet S., Martinoli C., Perno C.F. Managing haemophilia for life: 4th Haemophilia Global Summit. *Haemophilia* 2014;20(5):1–20. doi: 10.1111/hae.12468.
3. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Носкова М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинцев А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013;12(3):29–37. [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Noskova M.S., Gussyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii*

- v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(3):29–37. (In Russ.).
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(4):31–7. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Avdoshina M.S., Gussyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(4):31–7. (In Russ.).]
 - Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(2):30–7. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(2):30–7. (In Russ.).]
 - Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):65–75. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Fatenkova E.S., Gussyakova O.A., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(1):65–75. (In Russ.).]
 - Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд. Новосибирск: ФГУП Издательство «Наука», 2018. 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. 2nd ed. Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2018. 524 p. (In Russ.).]
 - Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. [Vorobiev A.I. Hematology Guide: in 3 volumes. Vol. 3. M.: Newdiamed, 2005. (In Russ.).]
 - Holme P.A., Combescore C., Berntorp E., Moerloose P.D.E., Tait C. A cross-sectional study of comorbidities and hypertension in patients with hemophilia A and B in Europe – interim results from the H3 study. Haemophilia 2014;20(Issue 2):63.
 - Pocoski J., Ma A., Kessler C.M., Boklage S., Humphries T.J. Cardiovascular comorbidities are increased in US patients with haemophilia A: a retrospective database analysis. Haemophilia 2014;20(Issue 4):472–8.
 - Степанова Т.Ю., Косякова Ю.А., Гаврилова О.И. Сосудистое звено системы гемостаза. В кн: Основы клинической гемостазиологии: монография под ред. И.Л. Давыдкина, В.А. Кондурцева, Т.Ю. Степановой, С.А. Бобылева. Самара, 2009. [Stepanova T.Yu., Kosyakova Yu.A., Gavrilova O.I. Vascular link of the hemostatic system. In: Fundamentals of clinical hemostasiology: monograph; I.L. Davydkin, V.A. Kondurtsev, T.Yu. Stepanova, S.A. Bobylev, eds. Samara, 2009. (In Russ.).]
 - Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: пособие для врачей. М.: Медицина, 2005. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a manual for doctors. M.: Meditsina, 2005. (In Russ.).]
 - Михайличенко Л.А. Эндотелиальный компонент в механизмах регуляции тонуса сосудов парных образований по данным лазерной доплеровской флоуметрии Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2008;4(28):71–80. [Mikhaylichenko L.A. Endothelial component in the mechanisms of regulation of vascular tone of paired formations according to laser Doppler flowmetry. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2008;4(28):71–80. (In Russ.).]
 - Тюренков И.Н., Воронков А.В., Петрова Е.В., Слиецанс А.А., Робертус А.И., Волотова Е.В. Сравнительная оценка вазодилатирующей функции эндотелия при патологиях различного генеза. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2011;4(40):87–90. [Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Petrova E.V., Sliecanas A.A., Robertus A.I., Volotova E.V. Comparative evaluation of vasodilating endothelial function in pathologies of various origins. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2011;4(40):87–90. (In Russ.).]
 - Тихонова И.В., Танканог А.В., Чемерис Н.К. Динамика амплитуд колебаний периферического кровотока в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у условно-здоровых добровольцев. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2009;1(29):31–5. [Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K. The dynamics of the amplitudes of fluctuations in peripheral blood flow in the development of post-occlusive reactive hyperemia in healthy volunteers. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2009;1(29):31–5. (In Russ.).]
 - Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 39 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and studies. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011. 39 p. (In Russ.).]
 - Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Гергель Н.И. Определение патогенетических вариантов гемофилической артропатии с помощью функциональной оценки микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2017;2(62):44–9. [Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L., Gergel N.I. Determination of pathogenetic variants of hemophilic arthropathy using a functional assessment of microcirculation. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2017;2(62):44–9. (In Russ.).]
 - Ал-Нувайрах А.А., Тыренков В.В., Качнов В.А., Кольцов А.В. Исследование функции эндотелия у больных с подагрой в сочетании с метаболическим синдромом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2011;1(37):53–8. [Al-Nuvayirah A.A., Tyrenkov V.V., Kachnov V.A., Koltsov A.V. Study of endothelial function in patients with gout in combination with metabolic syndrome. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2011;1(37):53–8. (In Russ.).]
 - Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Панасенко А.В., Головкин А.С., Артымук Н.В., Тришкин А.Г., Бикметова Е.С. Изменение пролиферативной активности и жизнеспособности эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии и последующей реоксигенации. Фундаментальные исследования 2012;7-2:273–7. [Antonova L.V., Matveeva V.G., Panasenkov A.V., Golovkin A.S., Artyumuk N.V., Trishkin A.G., Bikmetova E.S. Change in proliferative activity and viability of human endothelial cells during hypoxia and further reoxygenation. Fundamental'nyye issledovaniya = Basic Research 2012;7-2:273–7. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 09.08.2019. Принята в печать: 27.08.2019.

Article was received by the editorial staff: 09.08.2019. Accepted for publication: 27.08.2019.

Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа

Ю.В. Диникина¹, М.Б. Белогурова¹, И.Е. Говоров²,
З.Х. Гамзатова², Т.М. Первунина², Э.В. Комличенко²

¹Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²Институт перинатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikinayulia@mail.ru

С улучшением показателей выживаемости детей с онкологическими заболеваниями вопросы полноценного качества жизни приобретают все большее значение. Возможность минимизации токсичности противоопухолевой терапии со стороны различных органов и систем без снижения эффективности специфической терапии, а также разработка мер профилактики сегодня являются важной задачей врачей-специалистов. Гонадотоксичность — частое неблагоприятное событие, оказывающее негативное влияние как на соматический, так и психоэмоциональный статус излеченных пациенток. В когорте девочек препубертатного возраста с высоким риском преждевременного истощения яичников на сегодняшний день единственной перспективой сохранения репродуктивной функции является криоконсервация ткани яичника.

Основная цель публикации — подчеркнуть значимость проблемы репродуктивного здоровья девочек с онкологическими заболеваниями, с описанием современных данных международной литературы по перспективам метода криоконсервации овариальной ткани в целях сохранения фертильности. Представить мультидисциплинарную стратегию ведения пациенток препубертатного возраста с онкологическим заболеванием в рамках проекта онкофертильности в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

На основании данных российской и международной литературы, существующих руководств и рекомендаций по сохранению репродуктивного здоровья разработан единый алгоритм отбора пациенток с учетом ожидаемой гонадотоксичности для использования метода криоконсервации ткани яичника у девочек препубертатного возраста. Проведение всех этапов возможно в оптимальные сроки противоопухолевой терапии в условиях одного стационара с соблюдением этапности оказания медицинской помощи.

Разработанный алгоритм позволит активно выявлять пациенток препубертатного возраста, требующих использования современных возможностей репродуктивных технологий. В отдаленные сроки планируется оценить эффективность методики ортотопической реимплантации криоконсервированной ткани яичника для реализации репродуктивной функции. Мультидисциплинарная команда специалистов и условия федерального центра на сегодняшний день в полном объеме позволяют внедрить программу «онкофертильности» в ежедневную практику при оказании помощи онкологическим пациенткам.

Ключевые слова: онкология, дети, фертильность, криоконсервация ткани, яичник, бесплодие, репродукция, химиотерапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Говоров И.Е., Гамзатова З.Х., Первунина Т.М., Комличенко Э.В. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):59–67.

Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach

Yu. V. Dinikina¹, M. B. Belogurova¹, I. E. Govorov²,
Z. Kh. Gamzatova², T. M. Pervunina², E. V. Komlichenko²

¹Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

The issues concerning quality of life are becoming increasingly important with the improvement of survival rates in children with cancer. The possibility of minimizing the toxicity of antitumor therapy for various organs and systems without reducing the effectiveness of specific therapy, as well as the development of preventive measures, is now an important task of medical specialists. Gonadal toxicity is a frequent adverse event that negatively affects both the somatic and psychological and emotional state of the cured patients. The only prospect of reproductive function preserving in a cohort of prepubertal girls with a high risk of premature ovarian failure is the ovarian tissue cryopreservation.

The main goal of this publication is to emphasize the importance of the reproductive health problem of girls with oncological diseases, with a description of the current data of international literature on the prospects of ovarian tissue cryopreservation in order to preserve fertility. Another goal is to present a multidisciplinary strategy for the management of prepubertal age patients with oncological disease within the framework of the Oncological Fertility Project at Almazov National Medical Research Center.

Based on the data of Russian and international literature, as well as existing guidelines and recommendations on reproductive health, a single algorithm for selecting patients has been developed, considering the expected gonadal toxicity for the use of the ovarian cryopreservation method in prepubertal girls. Carrying out of all the steps is possible in the optimal terms of antitumor therapy in the conditions of one hospital with observance of the stages of medical aid provision.

The developed algorithm will allow to identify patients of prepubertal age, requiring the use of modern possibilities of reproductive technologies. In long-term date we are planning to evaluate the effectiveness of the orthotopic reimplantation technique for cryopreserved ovarian tissue in order to realize the reproductive function. A multidisciplinary team of specialists and the possibilities of the federal center fully allow to realize the Oncofertility Program in daily practice for girls and young women who needs to undertake gonadotoxic treatment.

Key words: oncology, children, fertility, cryopreservation of ovarian tissue, infertility, reproduction, chemotherapy

For citation: Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Govorov I.E., Gamzatova Z.Kh., Pervunina T.M., Komlichenko E.V. Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):59–67.

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, 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, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

И.Е. Говоров: младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории оперативной гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: govorov_ie@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>

З.Х. Гамзатова: к.м.н., врач-акушер-гинеколог НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: zainab2@yandex.ru

Т.М. Первунина: к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: pervunina_tm@almazovcentre.ru

Э.В. Комличенко: д.м.н., заместитель директора по научно-лечебной работе Института перинатологии и педиатрии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: Komlichenko_ev@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

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, 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, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

I.E. Govorov: Junior Researcher Laboratory of Operative Gynecology of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: govorov_ie@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>

Z.Kh. Gamzatova: Cand. of Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist Almazov National Medical Research Centre, e-mail: zainab2@yandex.ru

T.M. Pervunina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Perinatology and Pediatrics Institution Almazov National Medical Research Centre; e-mail: pervunina_tm@almazovcentre.ru

E.V. Komlichenko: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work Almazov National Medical Research Centre; e-mail: Komlichenko_ev@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

Вклад авторов

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

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

И.Е. Говоров: подготовка статьи к публикации, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

З.Х. Гамзатова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

Т.М. Первунина: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Э.В. Комличенко: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: design of the article, 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

M.B. Belogurova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

I.E. Govorov: preparation manuscript for publication, design of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

Z.Kh. Gamzatova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article

T.M. Pervunina: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

E.V. Komlichenko: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, 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

Популяция детей, перенесших противоопухолевое лечение по поводу онкологического заболевания в детском возрасте, продолжает расти, что напрямую связано с увеличением показателя распространенности онкопатологии в возрасте 0–17 лет, который в 2017 г. составил 88,1 на 100 000 детского населения (в 2013 г. – 73,4) [1]. В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируются порядка 19 000 новых случаев рака, причем значительную долю составляют лица репродуктивного возраста и дети [2]. Благодаря достижениям в области

противоопухолевой и сопроводительной терапии у 70–80 % детей удается добиться длительной ремиссии (> 5 лет), приравняющей к выздоровлению [3]. Ввиду увеличения ожидаемой продолжительности жизни лечение детей со злокачественными новообразованиями сегодня направлено не только на ее спасение, но и на улучшение качества [4–8]. Проводимые химио-/лучевая терапия и оперативное лечение влекут за собой развитие ассоциированных осложнений, одним из которых является преждевременное истощение яичников и, как следствие, – бесплодие [4, 9–11].

Благодаря международным и российским исследованиям было показано, что отдаленные эффекты зависят от объема и вида проводимой терапии, а также возраста пациенток на момент начала лечения [4, 10, 12]. Понимание механизмов влияния противоопухолевого лечения на функции матки и яичников является необходимым для раннего эффективного обсуждения данной проблемы с пациентками, в случае несовершеннолетия — с их родителями, а также для выбора наиболее подходящего метода сохранения фертильности. Сохранение генетического материала для отсроченной реализации репродуктивной функции и преодоления бесплодия считается важным этапом комплексного подхода к оказанию медицинской помощи пациенткам со злокачественными новообразованиями.

Благодаря прогрессу, достигнутому в сфере репродуктивных технологий, и изобилию методов сохранения фертильности у онкологов появилась возможность выбора наиболее подходящего из них для каждой конкретной больной [4, 6, 9–14]. При этом крайне важно понимать, что онкологическая патология в анамнезе не является противопоказанием для реализации репродуктивной функции.

Из всех существующих методов сохранения фертильности для девочек препубертатного возраста наиболее перспективным является криоконсервация ткани яичника в целях последующей реимплантации. Данный метод не требует гормональной стимуляции, наличия постоянного партнера, отсрочки проведения противоопухолевой терапии, не имеет возрастных ограничений [4, 12, 13, 15, 16].

На сегодняшний день имеется большое количество сообщений о восстановлении гормонального фона и наступлении самостоятельных беременностей после проведения ортотопической реимплантации овариальной ткани у женщин, демонстрирующих эффективность и безопасность данной методики [4, 17–19]. Несмотря на имеющиеся данные о рождении более 70 детей после ее использования у взрослых, применение метода у девочек все еще остается экспериментальным [9, 16, 19, 20].

В 2009 г. в России впервые была начата криоконсервация овариальной ткани у пациенток препубертатного возраста с высоким риском бесплодия вследствие гонадотоксичности проводимой терапии. Ввиду относительно ранних сроков после завершения противоопухолевого лечения и возраста пациенток, реимплантация ткани яичника не проводилась, они находятся в группе динамического наблюдения, что также соответствует данным международной литературы [4, 10, 13, 15].

В статье приведены подходы к оценке ожидаемой гонадотоксичности противоопухолевой терапии, современные критерии отбора пациенток для возможного использования криоконсервации овариальной ткани, формирование алгоритмов ведения девочек с онкологической патологией в составе мультидисци-

плинарной команды специалистов на базе федерального центра.

Одной из основных проблем реализации направления онкофертильности является необходимость строгой координации и преемственности между врачами-специалистами различных профилей в целях выбора и соблюдения оптимальных сроков проведения криоконсервации ткани яичника для каждой пациентки. Особенности использования данной методики у детей являются необходимость длительного хранения криоконсервированного генетического материала, а также продолжительного наблюдения за пациентами после завершения противоопухолевой терапии в целях мониторинга овариальной функции и определения оптимальных сроков для проведения реимплантации ткани яичника.

Обсуждение проблемы вероятного бесплодия

В мире проведено большое количество исследований, направленных на оценку психоэмоционального состояния у пациенток, перенесших противоопухолевую терапию в анамнезе в случае развития бесплодия [21, 22]. Подчеркнуто желание подростков и молодых женщин в принятии решения о возможности использования методов репродуктивных технологий до начала гонадотоксичного лечения [23]. Для пациентов и их родителей должны быть доступны рекомендации и руководства по существующим опциям, а также возможность получения консультации узких специалистов (детского онколога, лучевого терапевта, хирурга, гинеколога, репродуктолога, эндокринолога), беседа должна быть записана в медицинской документации [24].

Обсуждение проблемы вероятного бесплодия после оценки степени гонадотоксичности противоопухолевой терапии в соответствии с основным диагнозом должно проходить до начала специфического лечения. Согласно данным статистики, 97 % врачей-онкологов поддерживают идею сохранения фертильности, тем не менее только 10 % реализуют ее в своей практике. Основными причинами этого являются: проблема второстепенной значимости, отсутствие времени для беседы, сложная тема для обсуждения, высокая стоимость существующих методов, невозможность реализации во всех стационарах [25].

Согласно международным рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO), информацию в доступной, возраст-адаптированной форме о возможных нарушениях фертильной функции должны получать и дети/подростки, даже в случае отсутствия права на подписание информированного согласия [24]. Несмотря на то, что опция криоконсервации овариальной ткани на сегодняшний день все еще является экспериментальной, частота ее использования в когорте пациенток препубертатного возраста с каждым годом увеличивается, что в первую очередь обусловлено отсутствием альтернативных методов. Зачастую причинами отказа могут являться следующие факторы: сосредоточенность только на основном забо-

левании, незнание потенциальных факторов и степени риска вероятного бесплодия, беспокойство за задержку противоопухолевой терапии и риск ухудшения прогноза по заболеванию, за безопасность наступления беременности для риска возникновения рецидива заболевания, риск развития врожденных аномалий и онкологических заболеваний у потомства [26].

Криоконсервация ткани яичника в целях последующей реимплантации, являясь экспериментальной методикой, требует обязательного одобрения Локальным этическим комитетом [6, 24], а также получения информированных согласий на каждый из запланированных этапов: хирургическое вмешательство, криоконсервация ткани яичника, хранение генетического материала, реимплантация ткани яичника [6].

Повторная беседа должна проводиться в периоды визитов наблюдения и/или при планировании беременности.

Критерии отбора пациентов

Нарушения репродуктивной функции могут наступать как в ранние, так и в отдаленные сроки после завершения специфического лечения. «Преждевременное истощение яичников (ПИЯ)» — понятие, включающее в себя наступление аменореи с избыточной секрецией гонадотропного гормона (> 30 МЕ/л) и гипоестрогенией у женщин в возрасте до 40 лет [27]. Пул примордиальных фолликулов подвергается естественному возраст-зависимому истощению, начиная с рождения девочки, противоопухолевая терапия ускоряет этот процесс, тем самым повышая риск развития ПИЯ [28]. В литературе подчеркивается тот факт, что несмотря на сохранение или возобновление циклических менструаций после противоопухолевой терапии, фертильность может быть нарушена вследствие снижения овариального резерва [4, 10]. Выявлена значимая связь между ПИЯ и наличием хронических заболеваний, оказывающих влияние на качество жизни и летальность в группе пациенток, излеченных от рака: остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, деменция и др. [28–30].

На сегодняшний день имеется достаточно большое количество проведенных исследований, публикаций, позволяющих оценивать ожидаемый риск гонадотоксичности при проведении химиотерапии (ХТ)/химиолучевой терапии для конкретного пациента в зависимости от основного диагноза [4, 26].

Тем не менее процесс оценки риска развития ПИЯ является затруднительным ввиду наличия нескольких факторов, делающих вклад в вероятную гонадотоксичность: возраст, основной диагноз, стадия заболевания, объем планируемой терапии (суммарные дозы химиотерапевтических агентов, поля и суммарные дозы облучения), возможность изменения плана лечения в зависимости от ответа [12]. Генетическая предрасположенность также может вносить вклад в развитие ПИЯ; на сегодняшний день известно более 50 генов, мутации в которых могут в том числе стать причинами ее наступления [31]. Оптимальными на

сегодняшний день признаны Эдинбургские критерии отбора пациенток для проведения криоконсервации овариальной ткани (табл. 1) [12, 15, 16].

Таблица 1. Эдинбургские критерии отбора пациенток для проведения криоконсервации ткани яичника

Table 1. Edinburgh selection criteria for cryopreservation of ovarian tissue

Возраст < 35 лет <i>Age < 35 years</i>
Ожидаемая продолжительность жизни > 5 лет <i>Life expectancy > 5 years</i>
Риск развития ПИЯ $> 50\%$ <i>Risk of premature ovarian exhaustion $> 50\%$</i>
Отсутствие предшествующей ХТ/лучевой терапии у пациенток > 15 лет <i>Lack of prior chemotherapy/radiation therapy in patients > 15 years old</i>
Гонадотоксичная ХТ низкого риска у пациенток < 15 лет <i>Low-risk gonadotoxic chemotherapy in patients < 15 years of age</i>
Информированное согласие <i>Informed consent</i>
Негативные результаты ф-50, сифилис, гепатит В <i>Negative results f-50, syphilis, hepatitis B</i>
Отсутствие беременности и детей <i>Lack of pregnancy and children</i>

Представленные в табл. 1 Эдинбургские критерии отбора — достаточно «грубые», в связи с чем обязательным является проведение индивидуальной оценки овариального резерва пациентки и степени риска развития ПИЯ. Более того, имеется ряд спорных вопросов, требующих внимания специалистов при принятии решения, например желание выполнения криоконсервации ткани яичника даже в случае низкого риска ожидаемой гонадотоксичности или сомнительного прогноза по основному заболеванию [12].

По степени риска повреждения овариальной функции противоопухолевая терапия может быть разделена на 3 группы, что отражено в табл. 2 [4].

В табл. 2 представлены наиболее часто используемые при лечении онкологических заболеваний у детей химиотерапевтические агенты, тем не менее помимо вышеперечисленных данных крайне важными являются расчет суммарных доз и оценка комбинированных режимов лечения.

Обследование пациенток в целях оценки овариального резерва до начала гонадотоксичной противоопухолевой терапии и в последующем периоде в целях мониторинга и диагностики развития ПИЯ должно включать в себя ряд параметров: оценка менструального цикла, гормональный статус (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон, эстрадиол, пролактин, антимюллеровый гормон), трансвагинальное или трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза с определением объема яичников, матки, количества овариальных фолликулов > 10 мм, толщины эндометрия [4, 16]. Оценка гормонального статуса у девочек до 12 лет нецелесообразна, так как не отражает в полной мере овариальную функцию [16].

Для подтверждения наступления ПИЯ необходимо наличие 2 из нижеперечисленных факторов: аменорея в течение как минимум 4 мес после завершения

Таблица 2. Распределение противоопухолевой терапии в соответствии со степенью риска повреждения овариальной функции
Table 2. Distribution of antitumor therapy in accordance with the degree of risk of damage to ovarian function

Риск Risk	Лечение Treatment
Высокий (> 80 %) High (> 80 %)	Алкилирующие препараты: циклофосфан, ифосфамид, темозоламид, мелфалан, бусульфан Alkylating agents: cyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide, melphalan, busulfan Тотальное облучение тела Total body irradiation Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Hematopoietic stem cell transplantation Дистанционная лучевая терапия на область малого таза/брюшную полость Remote radiation therapy to the pelvic area/abdominal cavity
Промежуточный Intermediate	Антрациклины (адриамицин, даунорубин) Anthracyclines (adriamycin, daunorubicin) Производные платины (цисплатин, карбоплатин) Platinum derivatives (cisplatin, carboplatin)
Низкий (< 20 %) Low (< 20 %)	Растительные алкалоиды (винкристин, винбластин) Plant alkaloids (vincristine, vinblastine) Антиметаболиты (цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил) Antimetabolites (cytarabine, methotrexate, 5-fluorouracil) Другие (актиномицин D, L-аспарагиназа) Others (actinomycin D, L-asparaginase)
Неизвестный риск Unknown risk	Моноклональные антитела (бевацизумаб, трастузумаб), иринотекан, оксалиплатин, таксаны Monoclonal antibodies (bevacizumab, trastuzumab), irinotecan, oxaliplatin, taxanes

лечения, уровень ФСГ > 30 МЕ/л (при 2-кратном определении с интервалом до 1 мес), низкий уровень эстрадиола сыворотки крови (< 150 пмоль/л). Тогда как отсутствие овариальной недостаточности определяется одним или большим количеством признаков: статус пременоархе с соответствующим возрасту прогрессирующим половым созреванием, наличие регулярных менструаций без использования методов гормональной контрацепции, нормальные концентрации гонадотропинов и эстрадиола сыворотки крови [16].

С учетом вышеизложенного разработан алгоритм ведения пациенток препубертатного возраста с онкологическим заболеванием в рамках проекта онкофертильности в НМИЦ им. В.А. Алмазова (рисунок), основной задачей которого является выявление популяции девочек с большим риском развития ПИЯ и бесплодия после проведения гонадотоксичной противоопухолевой терапии высокого риска, имеющих показания к проведению экспериментальной методики, — криоконсервации ткани яичника ввиду отсутствия альтернативы использования других методов сохранения репродуктивной функции.

Крайне важным является мультидисциплинарный подход в выявлении и отборе пациенток группы риска развития ПИЯ, выполнение криоконсервации в оптимальные сроки без задержки проведения специфического лечения, длительный мониторинг статуса основного заболевания, эндокринной и репродуктивной функций в условиях одного учреждения.

Криоконсервация ткани яичника

Успех проведения криоконсервации ткани яичника основан на высокой толерантности мелких примордиальных фолликулов к криоконсервации по сравнению с более крупными растущими фолликулами. Большая часть примордиальных фоллику-

лов расположена в поверхностных слоях (1–2 мм) овариального кортекса, что облегчает задачу сепарации от оставшейся части ткани яичника [12]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о достаточном объеме овариального кортекса для криоконсервации, в связи с чем проведение овариоэктомии рекомендовано пациенткам, получающим высокие дозы алкилирующих агентов, облучение малого таза и девочкам раннего возраста ввиду малого объема яичников [6, 12, 13, 32, 33]. Для других пациенток может выполняться забор 4–5 кусочков овариального кортекса [6, 12, 15, 32]. Преимуществами выполнения односторонней овариоэктомии являются: снижение риска послеоперационных осложнений, возможность криоконсервации большего пула примордиальных фолликулов, что позволит выполнять повторные реимплантации ткани яичника в случае неудачи. Тем не менее на сегодняшний день данный вопрос остается дискуссионным [6, 12].

Забор ткани яичника всем пациенткам осуществляется в условиях общей анестезии лапароскопическим путем, в индивидуальных случаях может обсуждаться вопрос забора овариальной ткани одномоментно с проведением хирургического этапа лечения основного заболевания [6, 34].

Возможность выполнения криоконсервации ткани яичника в условиях одного центра минимизирует риски повреждения овариального кортекса при проведении транспортировки [35, 36].

Во всех случаях обязательным является проведение контроля криоконсервации, гистологического, иммуногистохимического исследований и полимеразной цепной реакции материала в целях исключения присутствия атипичных клеток и подтверждения нормальной структуры ткани яичника с наличием неповрежденных примордиальных и вторичных фол-



Алгоритм ведения пациенток препубертатного возраста в рамках проекта «онкофертильность» НМИЦ им. В.А. Алмазова
An algorithm for managing patients of prepubertal age as part of the oncofertility project Almazov National Medical Research Centre

ликулов [12, 37]. Фолликулярная плотность овариальной ткани на момент проведения криоконсервации определяет качество трансплантата и является одним из факторов, определяющих длительность его функционирования. Количественное содержание фолликулов в ткани яичника будет зависеть от индивидуальных особенностей организма, возраста пациентки на момент проведения криоконсервации, проведенных курсов гонадотоксичной ХТ [12].

Одним из серьезных ограничений использования метода криоконсервации ткани яичника в целях последующей реимплантации является риск возможного переноса злокачественных клеток. Проведенные международные исследования показали, что риск контаминации овариальной ткани зависит от основного заболевания и степени распространения: высокий риск – лейкоз, нейробластома, лимфома Беркитта; умеренный – опухоли гастроинтестинального тракта, саркома Юинга, неходжкинские лимфомы; низкий – лимфома Ходжкина, остеогенная саркома, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома [12, 37–39]. С учетом способности злокачественных клеток в ткани яичника вызывать рецидив заболевания следует оптимизировать сроки проведения забора ткани яичника в целях криоконсервации, например после достижения ремиссии лейкоза в результате проведения индукционного курса ХТ, имеющего низкую степень гонадотоксичности [39, 40]. На сегодняшний день в мире проведены более 150 аутоотрансплантаций

ткани яичника, в том числе при лейкозах, саркомах мягких тканей и других опухолях, при этом не было зафиксировано ни одного случая рецидива заболевания [12].

Перспективы использования криоконсервированной ткани яичника

Девочки с задержкой наступления пубертата после гонадотоксичной ХТ или развитием ПИЯ нуждаются в проведении медикаментозной гормонозаместительной терапии в целях индукции пубертата для полноценного гармоничного роста и сексуального развития или восстановления должного гормонального фона [30]. Фармакологическая коррекция повышающимися дозами эстрогенов с прогестеронами только в некоторых аспектах имитирует наступление пубертата, но не соответствует в полной мере сложным физиологическим механизмам гормонального фона данного периода. Более того, ограничены данные об отдаленной безопасности назначения экзогенной гормонотерапии и ее потенциальных побочных эффектах у пациенток, перенесших онкологическое заболевание [30, 41].

Аспекты восстановления гормонального фона и репродуктивной функции с использованием «тканевой» гормонозаместительной терапии являются крайне перспективным направлением ввиду создания физиологических условий наступления пубертата у девочек после противоопухолевой терапии и после-

дующей беременности [30]. В литературе имеются данные о достижении адекватного эндогенного уровня половых гормонов у девочек препубертатного возраста и женщин с использованием аутотрансплантации (орто- и гетеротопической) ткани яичника, криоконсервированной до начала специфической терапии. Методика гетеротопической трансплантации овариальной ткани может быть ограничена коротким сроком «выживаемости» трансплантата [14, 17, 42, 43].

Еще одним перспективным направлением с использованием криоконсервированной ткани яичника является метод культивирования ооцитов *in vitro* [30]. По результатам нескольких проведенных исследований было показано, что значительное количество незрелых ооцитов может быть получено из мелких антральных фолликулов на поверхности яичника или средних фолликулов во время препарации для криоконсервации овариальной ткани. После завершения процесса созревания ооцитов *in vitro* может быть использована методика витрификации в целях последующей реализации фертильной функции, преимуществом которой у онкологических больных является отсутствие риска трансмиссии злокачественных клеток [30, 44, 45]. В зарубежной литературе имеются данные о наступлении беременностей и живорождении при использовании этого метода у онкологических пациенток [30, 45, 46].

В литературе обсуждается вопрос создания модели искусственного яичника, также имеющей на сегодняшний день экспериментальный характер. Суть метода заключается в изоляции примордиальных фолликулов из овариального трансплантата и переноса на искусственный матрикс (носитель, содержащий алгиназу и матригель). Данная процедура позволит исключить вероятность рецидива онкологического заболевания, ассоциированного с наличием опухолевых клеток в овариальном трансплантате [47].

Ортогепическая трансплантация кортикальных фрагментов овариальной ткани после предшествующей криоконсервации является наиболее оправданной в случае отсутствия противопоказаний, что обусловлено возможностью восстановления естественной фертильности. Трансплантация фрагмента может производиться в атрофированный яичник под кортикальный слой в целях максимального сохранения анатомии или в брюшину (*fossa ovarica*) при отсутствии яичника или слишком маленьких его размеров [12]. Насегодняшний день достигнут консенсус о реимплантации фрагментов размерами не менее 5×5 мм, в ряде случаев и большего размера (5×15 мм) в целях улучшения технической составляющей процесса позиционирования и васкуляризации трансплантата. Количество трансплантируемых фрагментов варьирует в зависимости от поставленных задач [12].

Длительность функционирования трансплантата может составлять от 9 мес до 7 лет [48], при этом

определены наиболее важные факторы влияния: фолликулярная плотность овариальной ткани на момент проведения криоконсервации, временной интервал между проведением аутотрансплантации и началом процесса ревазуляризации ткани [12]. Некоторыми авторами предложены методы стимуляции ревазуляризации трансплантата в целях уменьшения ишемии и оксидативного стресса (сосудистый эндотелиальный фактор роста, сфингозин-1-фосфат) [12, 16].

Несколькими европейскими центрами (Бельгия, Германия, Испания) была проведена оценка результатов 60 случаев ортогепической трансплантации ткани яичника, в 51 случае длительность наблюдения составила > 6 мес: у 93 % женщин отмечено восстановление овариальной функции; у 11 — достигнута беременность на момент оценки результатов, у 6 — родились здоровые дети; у > 50 % пациенток зафиксировано естественное наступление беременности; возраст больных в большинстве случаев не превышал 30 лет. Срок восстановления функции яичников в среднем занимает от 3,5–6,5 мес после трансплантации, что соответствует периоду роста фолликула от стадии примордиального до антрального [12, 32].

На сегодняшний день активно обсуждаемой проблемой является возможность снижения интенсивности противоопухолевой терапии в целях редукции ожидаемой токсичности у пациенток группы благоприятного прогноза, а также использования препаратов, позволяющих оказать протективное действие на яичники при проведении ХТ, например использование иммуномодулятора AS 101 [49], метаболита сфинголипидов S1P [50].

Выводы

Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологическими заболеваниями все чаще становится методом выбора сохранения фертильности в большинстве клиник мира. Способность ткани к стероидогенезу и потенциальному восстановлению эндокринного статуса также может являться одной из опций данного метода. Для принятия решения о проведении забора овариальной ткани следует использовать риск-адаптированные подходы с оценкой потенциальной гонадотоксичности противоопухолевой терапии, а также учитывать соотношение риск—польза для каждой пациентки. Реализация программы «онкофертильности» у детей возможна только с помощью мультидисциплинарной команды специалистов в условиях многопрофильного стационара с учетом этапного и своевременного оказания медицинской помощи. Несмотря на то, что методика на сегодняшний день является экспериментальной, следует иметь оптимистический взгляд на возможность ее использования у данной когорты пациенток и предвидеть высокую вероятность стандартизации данного подхода в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2015. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). A guide for doctors. S.-Petersburg, 2015. (In Russ.)].
3. Leisenring W.M., Mertens A.C., Armstrong G.T., Stovall M.A., Neglia J.P., Lanctot J.Q., Boice J.D., Whitton J.A., Yasui Y. Pediatric cancer survivorship research: experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2319–27. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1813.
4. Диникина Ю.В. Оптимизация методов сохранения фертильности у девочек с онкологической патологией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб., 2011. 145 с. [Dinikina Yu.V. Optimization of fertility preservation methods in girls with cancer. The dissertation for the degree of candidate of medical sciences. S.-Petersburg, 2011. 145 p. (In Russ.)].
5. Gatta G., Zigon G., Capocaccia R., Coebergh J.W., Desandes E., Kaatsch P., Pastore G., Peris-Bonet R., Stiller C.A.; EURO CARE Working Group. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer* 2009;45:992–1005. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.042.
6. Ben-Aharon I., Abir R., Perl G., Stein J., Gilad G., Toledano H., Elitzur S., Avrahami G., Ben-Haroush A., Oron G., Freud E., Kravarusic D., Ben-Arush M., Herzl G., Yaniv I., Stemmer S.M., Fisch B., Ash S. Optimizing the process of fertility preservation in pediatric female cancer patients – a multidisciplinary program. *BMC Cancer* 2016;16(620):1–9. doi: 10.1186/s12885-016-2584-7.
7. Gorman J.R., Su H.I., Roberts S.C., Dominick S.A., Malcarne V.L. Experiencing reproductive concerns as a female cancer survivor is associated with depression. *Cancer* 2015;121:935–42. doi: 10.1002/cncr.29133.
8. Nilsson J., Jervaeus A., Lampic C., Eriksson L.E., Widmark C., Armuand G.M., Malmros J., Marshall H.M., Wettergren L. “Will I be able to have a baby?” Results from online focus group discussions with childhood cancer survivors in Sweden. *Hum Reprod* 2014;29:2704–11. doi: 10.1093/humrep/deu280.
9. McCracken K., Nahata L. Fertility preservation in children and adolescents: current options and considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(00):1–6. doi: 10.1097/GCO.0000000000000395.
10. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И., Лисянская А.С., Быстрова О.В. Нарушение фертильности как осложнение лечения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте (обзор литературы). Евразийский онкологический журнал 2014;1(1):77–86. [Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Tapilskaya N.I., Lisyanskaya A.S., Bystrova O.V. Impaired fertility following treatment for cancer in childhood or adolescence (literature review). *Yevraziyskiy onkologicheskiy zhurnal* = Eurasian Journal of Oncology 2014;1(1):77–86. (In Russ.)].
11. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Тапильская Н.И. Криоконсервация ткани яичника как метод сохранения фертильности у девочек, излеченных от злокачественных опухолей. Детская онкология 2008/2009;4/1:5–11. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Tapilskaya N.I. Cryopreservation of ovarian tissue as a method of maintaining fertility in girls cured of malignant tumors. *Detskaya onkologiya* = Pediatric Oncology 2008/2009;4/1:5–11. (In Russ.)].
12. Cancer treatment and the Ovary. Jensen A., Kristensen S., Andersen C. (eds.). Academic Press, 2015. Pp. 93–107.
13. Jadoul P., Dolmans M.M., Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 2010;16:617–30. doi: 10.1093/humupd/dmq010.
14. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатова Е.В., Тапильская Н.И., Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Способы восстановления фертильности у онкологических больных. Практическая онкология 2009;10(4):245–53. [Bystrova O.V., Kalugina A.S., Tsybatova E.V., Tapilskaya N.I., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S., Manikhas G.M. Ways to restore fertility in cancer patients. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2009;10(4):245–53. (In Russ.)].
15. Anderson R.A., Wallace W., Baird D.T. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction* 2008;136:681–89. doi: 10.1530/REP-08-0097.
16. Wallace H., Smith A., Kelsey T., Edgar A.E., Anderson R.A. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129–36. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70334-1.
17. Быстрова О.В., Калугина А.С., Бакунина Н.С., Шлыкова С.А., Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Тапильская Н.И., Манихас Г.М. Восстановление репродуктивной функции методами криоконсервации и аутоотрансплантации ткани яичников как важное составляющее психического здоровья онкологических пациентов. В кн.: Рак и репродукция. Под ред. А.А. Пароконной. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2011. 208 с. [Bystrova O.V., Kalugina A.S., Bakunina N.S., Shlykova S.A., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S., Tapilskaya N.I., Manikhas G.M. The restoration of reproductive function by cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue as an important component of the mental health of cancer patients. In: *Cancer and Reproduction*. Ed. A.A. Parokonnaya. M.: Society of Oncologists-Chemotherapists, 2011. 208 p. (In Russ.)].
18. Donnez J., Dolmans M. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:735–49. doi: 10.1056/NEJMr1614676.
19. Быстрова О.В., Лапина Е.Н., Лисянская А.С., Калугина А.С., Татищева Ю.А., Манихас Г.М., Тапильская Н.И. Случай восстановления репродуктивной функции с использованием метода криоконсервации и аутоотрансплантации ткани яичника у пациентки с диагнозом лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии 2016;62(1):150–3. [Bystrova O.V., Lapina E.N., Lisyanskaya A.S., Kalugina A.S., Tatishcheva Yu.A., Manikhas G.M., Tapilskaya N.I. A case of restoration of reproductive function using the method of cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue in a patient with a diagnosis of Hodgkin’s lymphoma. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2016;62(1):150–3. (In Russ.)].
20. Donnez J., Dolmans M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1167–70. doi: 10.1007/s10815-015-0544-9.
21. Scalón M., Blaes A., Geller M., Majhail N.S., Lindgren B., Haddad T. Patients satisfaction with physician discussions of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer. *J Cancer Educ* 2012;3:217–25. doi: 10.7150/jca.4408.
22. Kent E.E., Parry C., Montoya M.J., Sender L.S., Morris R.A., Anton-Culver H. “You’re too young for this”: Adolescent and young adults’ perspectives on cancer survivorship. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:260–79. doi: 10.1080/07347332.2011.644396.
23. Zebrack B.J., Casillas J., Nohr L., Adams H., Zeltzer L.K. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13:689–99. doi: 10.1002/pon.784.
24. Oktay K., Harvey B., Patridge A., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H.S., Wallace W.H., Wang E.T., Loren A.W. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update 2018;36(19):1994–2003. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
25. Fertile Hope 2007. Cancer and Fertility: Fast Facts for Reproductive Professionals, 2008. www.fertilehope.org/uploads/pdf/FH_RP_FastFacts_08.pdf.
26. Loren A., Mangu P., Beck L., Brennan L., Magdalinski A.J., Partridge A.H., Quinn G., Wallace W.H., Oktay K.; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update 2013;31(19):2500–11. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.

27. Chemaitilly W., Zhenghong L., Krsin M., Brook R.J., Wilson C.L., Green D.M., Klosky J.L., Barnes N., Clark K.L., Farr J.B., Fernandez-Pineda I., Bishop M.W., Metzger M., Pui C.H., Kaste S.C., Ness K.K., Srivastava D.K., Robison L.L., Hudson M.M., Yasui Y., Sklar C.A. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: A report from St. Jude lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7):2242–50. doi: 10.1210/jc.2016-3723.
28. Chemaitilly W., Mertens A., Mitby P., Whittton J., Stovall M., Yasui Y., Robison L.L., Sklar C.A. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723–8. doi: 10.1210/jc.2006-0020.
29. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q., Tao F.B. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36. doi: 10.3109/13697137.2015.1094784.
30. Kristensen S., Andersen C. Cryopreservation of Ovarian Tissue: Opportunities beyond Fertility preservation and a positive view into future. *Frontiers in Endocrinology* 2018;9:1–10. doi: 10.3389/fendo.2018.00347.
31. Qin Y., Jiao X., Simpson J.L., Chen Z.J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787–808. doi: 10.1093/humupd/dmv036.
32. Donnez J., Dolmans M.M., Pellicer A., Diaz-Garcia C., Sanchez Serrano M., Schmidt K.T., Ernst E., Luyckx V., Andersen C.Y. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99:1503–13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.030.
33. Andersen C.Y., Kristensen S.G., Greve T., Schmidt K.T. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Futur Oncol* 2012;8:595–608. doi: 10.2217/fon.12.47.
34. Abir R., Ben-Aharon I., Gabor R., Yaniv I., Ash S., Stemmer S.M., Ben-Haroush A., Freud E., Kravarusic D., Sapir O., Fisch B. Cryopreservation of *in vitro* matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod* 2016;31:750–62. doi: 10.1093/humrep/dew007.
35. Rosendahl M., Schmidt K., Ernst E., Rasmussen P.E., Loft A., Byskov A.G., Andersen A.N., Andersen C.Y. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online* 2011;22:162–71. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.10.015.
36. Dittrich R., Lotz L., Keck G., Hoffmann I., Mueller A., Beckmann M.W., van der Ven H., Montag M. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 2012;97:387–90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.047.
37. Rosendahl M., Greve T., Andersen C.Y. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:11–24. doi: 10.1007/s10815-012-9912-x.
38. Bastings L., Beerendonk C.C., Westphal J.R., Massuger L.F., Kaal S.E., van Leeuwen F.E., Braat D.D., Peek R. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:483–506. doi: 10.1093/humupd/dmt020.
39. Dolmans M.M., Luyckx V., Donnez J., Andersen C.Y., Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013;99:1514–22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.027.
40. Meirou D., Hardan I., Dor J., Fridman E., Elizur S., Ra'anani H., Slyusarevsky E., Amariglio N., Schiff E., Rechavi G., Nagler A., Ben Yehuda D. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008;23:1007–13. doi: 10.1093/humrep/den055.
41. Fish J.D. Hormone replacement for survivors of childhood cancer with ovarian failure – when is it worth the risk? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(2):98–101. PMID: 21495224.
42. Poirot C., Abirached F., Prades M., Coussieu C., Bernaudin F., Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379:588. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61781-9.
43. Ernst E., Kjarsgaard M., Birkebæk N.H., Clausen N., Andersen C.Y. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer* 2013;49:2960–1. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.028.
44. Yin H., Jiang H., Kristensen S., Andersen C.Y. Vitrification of *in vitro* matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:741–6. doi: 10.1007/s10815-016-0691-7.
45. Segers I., Mateizel I., Van Moer E., Smits J., Tournaye H., Verheyen G., De Vos M. *In vitro* maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising “*ex vivo*” method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1221–31. doi: 10.1007/s10815-015-0528-9.
46. Prasath E.B., Chan M.L., Wong W.H., Lim C.J., Tharmalingam M.D., Hendricks M., Loh S.F., Chia Y.N. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014;29:276–8. doi: 10.1093/humrep/det420.
47. Vanacker J., Luyckx V., Dolmans M., Des Rieux A., Jaeger J., Van Langendonck A., Donnez J., Amorim C.A. Transplantation of an alginate-matrigel matrix containing isolated ovarian cells: first step in developing a biodegradable scaffold to transplant isolated preantral follicles and ovarian cells. *Biomaterials* 2012;33(26):6079–85. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.015.
48. Greve T., Schmidt K., Kristensen S., Ernst E., Andersen C.Y. Evaluation of the ovarian reserve in women transplanted with frozen and thawed ovarian cortical tissue. *Fertil Steril* 2012;97:1394–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.036.
49. Kalich-Philosoph L., Roness H., Carmely A., Fishel-Bartal M., Ligumsky H., Paglin S., Wolf I., Kanety H., Sredni B., Meirou D. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS 101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013;5(185):1–11. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402.
50. Morita Y., Perez G., Paris F., Miranda S.R., Ehleiter D., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Xie Z., Reed J.C., Schuchman E.H., Kolesnick R.N., Tilley J.L. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000;6:1109–14. doi: 10.1038/80442.

Статья поступила в редакцию: 05.04.2019. Принята в печать: 05.06.2019.

Article was received by the editorial staff: 05.04.2019. Accepted for publication: 05.06.2019.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-68-71>

Случай успешного лечения нейроаспергиллеза у онкологического пациента

Р.И. Изможерова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Н.Д. Фасеева, С.А. ТятковФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68**Контактные данные:** Рина Игоревна Изможерова izmozherova@yandex.ru

Инвазивные микозы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, на сегодняшний день остаются актуальной клинической проблемой у онкологических пациентов. У 10–20 % больных первичные аспергиллемы можно обнаружить в центральной нервной системе. В статье описывается случай нейроаспергиллеза у иммунокомпрометированной пациентки с хориоидкарциномой правой теменно-затылочной доли головного мозга. Правильная интерпретация факторов риска, клинической симптоматики и визуализационных техник, ранняя диагностика с верификацией патологического процесса, использование фунгистатических и фунгицидных препаратов позволили избежать негативного последствия грибковой нейроинфекции.

Ключевые слова: дети, хориоидкарцинома, инвазивный аспергиллез, антимикотики

Для цитирования: Изможерова Р.И., Кулева С.А., Иванова С.В., Фасеева Н.Д., Тятков С.А. Случай успешного лечения нейроаспергиллеза у онкологического пациента. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):68–71.

Case of successful treatment of neuroaspergillosis in oncological patient

R.I. Izmozherova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, N.D. Faseeva, S.A. TyatkovN.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Invasive mycoses caused by fungi of the genus *Aspergillus*, today remain an urgent clinical problem in oncological patients. In 10–20 % of patients with primary by aspergilloma can be detected in the Central nervous system. The article describes a case of neuroaspergillosis in an immunocompromised patient with choroid carcinoma of the right parietal-occipital lobe of the brain. Correct interpretation of risk factors, clinical symptoms and imaging techniques, early diagnosis with verification the pathological process, the use of fungistatic and fungicidal drugs allowed to avoid the negative consequences of fungal neuroinfection.

Key words: children, choroid carcinoma, invasive aspergillosis and antifungal drugs

For citation: Izmozherova R.I., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Faseeva N.D., Tyatkov S.A. Case of successful treatment of neuroaspergillosis in oncological patient. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):68–71.

Информация об авторах

Р.И. Изможерова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

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

Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

С.А. Тятков: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: s.t._spb@mail.ru; SPIN-код: 2925-2746

Information about the authors

R.I. Izmozherova: Clinical Resident of the 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: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710

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-code: 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-code: 7834-0152

N.D. Faseeva: 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: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

S.A. Tyatkov: Radiologist of Radiology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.t._spb@mail.ru; SPIN-code: 2925-2746

Вклад авторов

Р.И. Изможерова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи

С.В. Иванова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

Н.Д. Фасеева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

С.А. Тятков: подготовка визуализации

Authors' contributions

R.I. Izmozherova: development of the article design, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, summary, preparing the visualization

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific version of the article

S.V. Ivanova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

N.D. Faseeva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

S.A. Tyatkov: preparing the visualization

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

Инвазивные микозы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, на сегодняшний день остаются актуальной клинической проблемой у онкологических пациентов. Наиболее частой первичной локализацией аспергиллеза являются легкие, однако у 40 % пациентов заболевание манифестирует экстрапульмонально. У 10–20 % больных первичные аспергиллемы можно обнаружить в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. Использование высокодозной цитостатической химиотерапии, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, новых поколений иммуносупрессивных препаратов привело к увеличению числа иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов. Наиболее значимыми факторами риска для аспергиллезной нейроинфекции являются длительная и глубокая иммуносупрессия, иммунокомпрометация при использовании кортикостероидов и цитостатиков. Поражение ЦНС инфекцией грибковой этиологии сопряжено с высоким уровнем летальности: 90–100 % у пациентов с иммуносупрессией и 40–80 % у иммунокомпрометированных больных [2, 3].

Описание клинического случая

Пациентка, 9 лет, получала длительное лечение по поводу хориоидкарциномы правой теменно-затылочной доли головного мозга. Первым этапом больной было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления образования. В результате контрольного обследования спустя несколько месяцев был диагностирован продолженный рост опухоли (рис. 1). На фоне лечения девочка находилась в сознании, без речевых нарушений. Менингеальных знаков не было. Эмоциональное состояние характеризовалось как лабильное. Глазные щели были симметричные, зрачки D=S, фотореакции (прямая и содружественная) сохранены, конвергенция несколько ослаблена с 2 сторон, диплопии не было. Симметричное лицо, живой глоточный рефлекс указывали на отсутствие очаговой симптоматики. Мышечный тонус не был изменен. Сухожильные рефлексы с рук S>D. Патологиче-

ских знаков не было. В позе Ромберга устойчива. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не страдали. Чувствительность была сохранена.

Согласно протоколу CPT-SIOP 2009 пациентка получила терапию в следующем объеме: двукратное оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли, полихимиотерапия (ПХТ), локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Гр. В результате, по данным контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением, мы видим картину постоперационных, постлучевых изменений правой теменно-затылочной области с участком накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа, данных за продолженный рост опухоли не получено (рис. 2).

При повторной госпитализации по поводу подозрения на септический процесс пациентка имела длительный

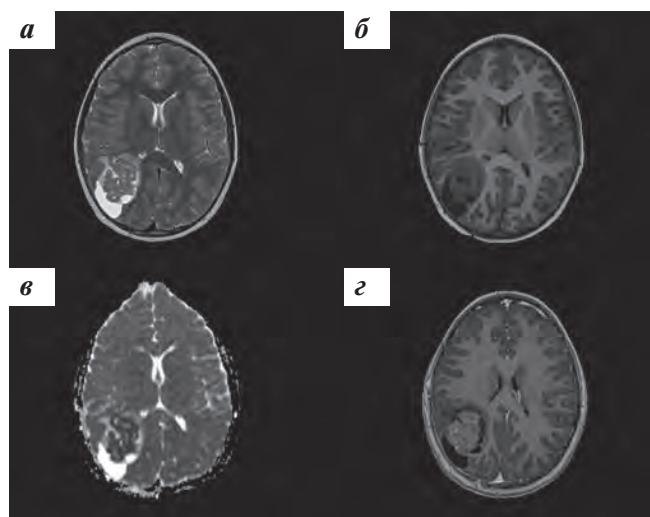


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; г – T1 (контраст). Исследование выполнено через 3 мес после оперативного этапа лечения. Заключение: МР-картина продолженного роста опухоли

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; г – T1 (contrast). The study was performed 3 months after the surgical stage of treatment. Conclusion: MR-picture of continued tumor growth

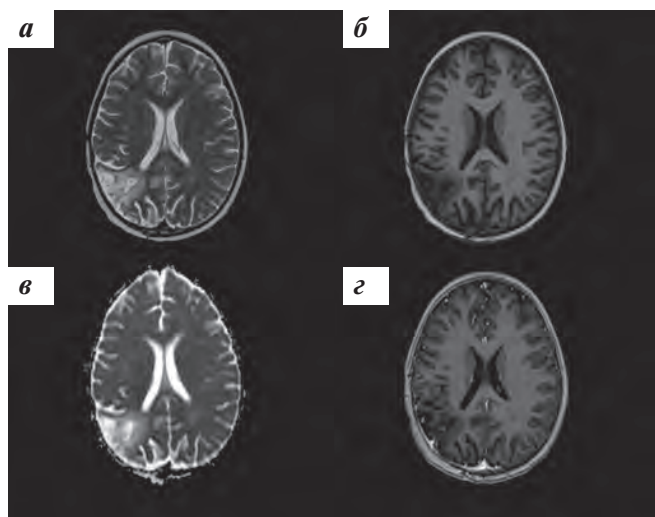


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; г – T1 (контраст). Заключение: МР-картина постоперационных, постлучевых изменений правой теменно-затылочной области с участком накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа, данных за продолженный рост опухоли не получено

Fig. 2. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; г – T1 (contrast). Conclusion: MR-picture of postoperative, postradiation changes in the right parietal-occipital region with the paramagnet accumulation site during operative access; data for continued tumor growth were not obtained

анамнез основного заболевания. Специфическая терапия сопровождалась гематологическими осложнениями III–IV степени. Жалобы на момент настоящей госпитализации: головная боль, нистагм, диплопия, выраженная слабость. При осмотре состояние больной расценивалось как средней степени тяжести, сознание было ясное, лихорадка отсутствовала. В клиническом анализе крови сохранялась лейкоцитопения III степени как результат гематотоксичности после предыдущего цикла ПХТ. Пациентке была выполнена МРТ головного мозга, показавшая увеличение размеров зоны накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа в правой теменно-затылочной доле (рис. 3).

Данные клинико-инструментальные изменения следовало дифференцировать между рецидивом основного заболевания и воспалительным процессом. Предположив в том числе и грибковый генез поражения ЦНС, пациентке были выполнены бактериологическое и микологическое исследования спинномозговой жидкости, в результате которых был выделен *Aspergillus niger*, т. е. был установлен доказанный инвазивный аспергиллез ЦНС. С учетом высокой рефрактерности грибов рода *Aspergillus* к монотерапии, больной проводилась комбинированная этиотропная антимикотическая терапия – амфотериин, вориконазол, кансидас в возрастных дозировках. При контрольном обследовании спустя 2 нед от начала противогрибковой терапии по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечен регресс выявленного участка накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа (рис. 4). По результатам микологического исследования ликвора роста грибов обнаружено не было.

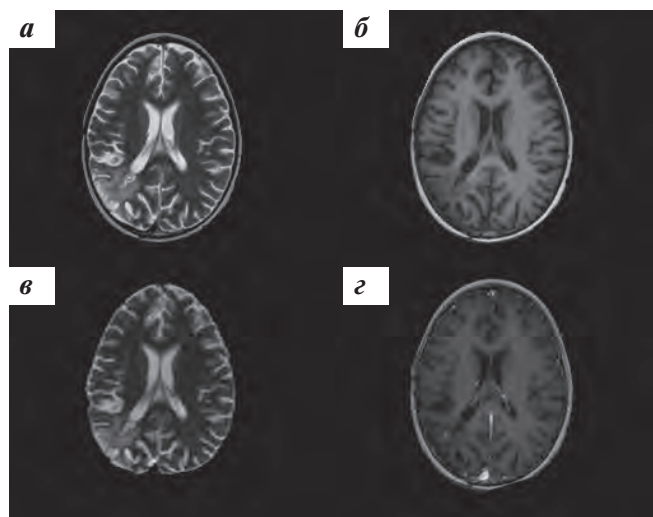


Рис. 3. МРТ головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; г – T1 (контраст). Заключение: МР-картина увеличения размеров зоны накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа в правой теменно-затылочной области на фоне постоперационных, постлучевых изменений

Fig. 3. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; г – T1 (contrast). Conclusion: MR-picture of the increase in the size of the paramagnet accumulation zone along the operative access in the right parietal-occipital region against the background of postoperative, postradiation changes

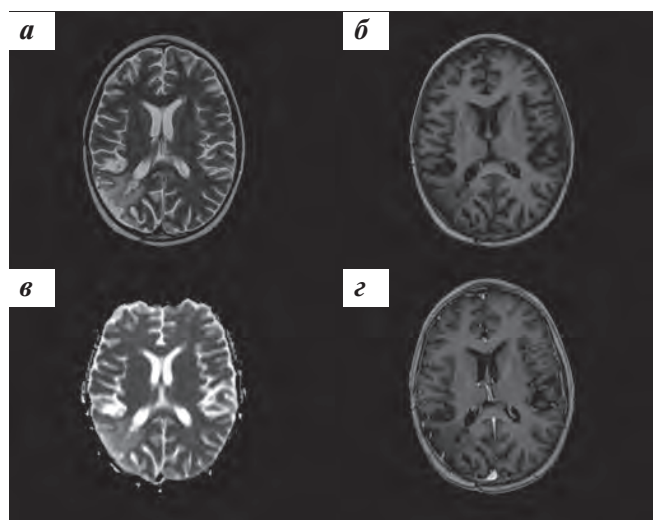


Рис. 4. МРТ головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; г – T1 (контраст). Заключение: регресс вновь выявленного участка накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа в правой теменно-затылочной области

Fig. 4. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; г – T1 (contrast). Conclusion: regression of the newly identified area of paramagnet accumulation during operative access in the right parietal-occipital region

Обсуждение

Благодаря повышенной афинности грибов рода *Aspergillus* к эндотелию сосудов, возможно их гематогенное распространение в ЦНС. Вирулентность зависит от способности гриба продуцировать микотоксин, с которым связано повреждение микроглии, астроцитов и нейронов. Этот действующий агент ингиби-

рует работу фагоцитов и увеличивает резистентность конидий к опсонизации.

К сожалению, нейроаспергиллез, возникший у иммунокомпрометированных пациентов, нередко приводит к инвалидизации больных с развитием у них инфарктов мозга, геморагий, энцефаломалии, цереброваскулярных нарушений, аневризм, абсцессов и менингита. В таких ситуациях клиника манифестирует теми или иными симптомами неврологического дефицита [2, 4, 5].

Правильная интерпретация факторов риска, клинической симптоматики и визуализационных техник дает возможность диагностировать нейроаспергиллез в большинстве случаев. В нашем примере выделение из ликвора *Aspergillus niger* позволило в короткие сроки диагностировать патологический процесс в ЦНС (менингоэнцефалитическую форму) и начать ран-

нее комбинированное антимикотическое лечение. Быстрая диагностика и раннее использование фунгистатических и фунгицидных препаратов позволили избежать негативного последствия грибковой нейроинфекции.

Выводы

Неуклонно прогрессируя, без адекватной антимикотической терапии инвазивный аспергиллез ЦНС характеризуется крайне неблагоприятным для жизни и здоровья пациентов прогнозом [2]. Ранняя диагностика, своевременное начало интенсивной, комбинированной этиотропной антимикотической терапии, контроль ее эффективности с использованием визуализирующих и лабораторных методов исследования позволяют добиться регресса грибкового поражения ЦНС у таких больных [1, 6, 7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. Методические рекомендации, 2008. С. 133–170. [Maschan A.A., Klyasova G.A., Veselov A.V. Overview of the recommendations of the American society for infectious diseases for the treatment of aspergillosis. Guidelines, 2008. Pp.133–170. (In Russ.)].
2. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzova Y., Burygina E., Vasilieva N., Denning D.W. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses* 2015;58 Suppl 5:58–62. doi: 10.1111/myc.12388.
3. Климов Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных. *Онкогематология* 2006;1(1–2):97–107. [Klimko N.N. Invasive aspergillosis in hematological and cancer patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2006;1(1–2):97–107. (In Russ.)].
4. Cornillet A., Camus C., Nimubona S., Gandemer V., Tattevin P., Belleguic C., Chevrier S., Meunier C., Lebert C., Aupée M., Caulet-Maugendre S., Fauchoux M., Lelong B., Leray E., Guiguen C., Gangneux J.P. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):57–84. doi: 10.1086/505870.
5. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H., Linkesch W., Lass-Flörl C., Schnedl W.J., Krause R. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2011;54(5):454–9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01881.x.
6. Попова М.О., Екушов К.А., Айзильникс О.В., Волкова А.Г., Пинегина О.Н., Игнатова С.М., Слесарчук О.А., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Климов Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(1):44–51. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51. [Popova M.O., Ekushov K.A., Ayzsilnieks O.V., Volkova A.G., Pinegina O.N., Ignatieva S.M., Slesarchuk O.A., Vladovskaya M.D., Bondarenko S.N., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Afanasyev B.V. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(1):44–51. (In Russ.)].
7. Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, 2008. 336 с. [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment. A guide for doctors.* M.: Premier MT, 2008. 336 p. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 15.02.2019. Принята в печать: 22.03.2019.

Article was received by the editorial staff: 15.02.2019. Accepted for publication: 22.03.2019.

Неблагоприятный исход мукомикоза у пациента с неходжкинской лимфомой

Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова,
А.С. Артемьева, А.В. Хохлова, И.А. Буровик, А.Б. Косичкина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Елена Андреевна Михайлова helen_mikhaylova@mail.ru

За последние 2 декады мукомикоз прочно занял 3-е место среди инвазивных микозов после кандидоза и аспергиллеза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В статье представлен клинический случай диссеминированного мукомикоза, развившегося у ребенка с неходжкинской лимфомой на фоне глубокой иммуносупрессии.

Ключевые слова: дети, неходжкинская лимфома, мукомикоз, антифунгальная терапия

Для цитирования: Михайлова Е.А., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Артемьева А.С., Хохлова А.В., Буровик И.А., Косичкина А.Б. Неблагоприятный исход мукомикоза у пациента с неходжкинской лимфомой (клиническое наблюдение). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):72–6.

Adverse outcome of mucormycosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma (clinical observation)

E.A. Mikhailova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, A.S. Artemyeva, A.V. Khokhlova, I.A. Burovik, A.B. Kosichkina

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Over the past two decades, mucormycosis has firmly taken 3rd place among invasive mycoses after candidiasis and aspergillosis in patients with oncohematological diseases. The article presents a clinical case of disseminated mucormycosis that developed in a child with non-Hodgkin's lymphoma on the background of deep immunosuppression.

Key words: children, non-Hodgkin's lymphoma, mucormycosis, antifungal therapy.

For citation: Mikhailova E.A., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Artemyeva A.S., Khokhlova A.V., Burovik I.A., Kosichkina A.B. Adverse outcome of mucormycosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):72–6.

Информация об авторах

Е.М. Михайлова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186
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
Э.Д. Гумбатова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330
А.С. Артемьева: к.м.н., врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: oinochoya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код: 5760-5463
А.В. Хохлова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: apatom666@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0551-804X>, SPIN-код: 9235-0099
И.А. Буровик: к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: burovick_ilya@mail.ru; SPIN-код: 1923-6457
А.Б. Косичкина: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: akosichkina@gmail.com; SPIN-код: 2802-6529

Information about the authors

E.A. Mikhailova: Clinical Resident of the 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: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186
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; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 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/0000-0002-0585-0907>, SPIN-code: 9442-5015
E.D. Gumbatova: 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: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-code: 6082-3330
A.S. Artemyeva: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Pathological Anatomy Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oinochoya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-code: 5760-5463
A.V. Khokhlova: Pathologist, Pathological Anatomy Department with Prosector N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: apatom666@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0551-804X>, SPIN-code: 9235-0099
I.A. Burovik: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiation Diagnosis N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: burovick_ilya@mail.ru; SPIN-code: 1923-6457
A.B. Kosichkina: Radiologist Department of Radiation Diagnosis N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: akosichkina@gmail.com; SPIN-code: 2802-6529

E.D. Gumbatova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of 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: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-code: 6082-3330

A.S. Artemyeva: Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oinochaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-code: 5760-5463

A.V. Khokhlova: Pathologist of Department of Pathology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: apatom666@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0551-804X>, SPIN-code: 9235-0099

I.A. Burovik: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of Radiology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: burovick_ilya@mail.ru; SPIN-code: 1923-6457

A.B. Kosichkina: Radiologist of Radiology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: akosichkina@gmail.com; SPIN-code: 2802-6529

Вклад авторов

Е.А. Михайлова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи, дополнение текста рукописи

С.В. Иванова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

Э.Д. Гумбатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

А.С. Артемьева: гистологическое исследование материала, предоставление гистологических рисунков и их описание

А.В. Хохлова: гистологическое исследование материала, предоставление гистологических рисунков и их описание

И.А. Буровик: проведение и оценка КТ-визуализации

А.Б. Косичкина: проведение и оценка КТ-визуализации

Authors' contributions

E.A. Mikhailova: development of the article design, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, summary, preparing the visualization

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific version of the article, scientific edition of the article

S.V. Ivanova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

E.D. Gumbatova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

A.S. Artemyeva: histological examination of the material, providing histological drawings and their description

A.V. Khokhlova: histological examination of the material, providing histological drawings and their description

I.A. Burovik: conduct and evaluation of CT study

A.B. Kosichkina: conduct and evaluation of CT study

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

Мукормикоз — оппортунистический микоз, вызываемый низшими грибами мукормицетами отряда *Mucorales* отдела *Zygomycota*. Заболевание характеризуется крайне агрессивным течением. Возбудители мукормикоза широко распространены в природе, обитают в почве, встречаются в отходах, подвергающихся гниению, и пищевых продуктах. Инфицирование происходит при ингаляции мицелия с вдыхаемым воздухом и алиментарным путем [1]. Фактором риска, предрасполагающим к развитию мукормикоза, является иммуносупрессия на фоне длительного применения высоких доз глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Без раннего хирургического лечения и активной антифунгальной терапии мукормикоз, как правило, заканчивается летальным исходом. Трудности клинической диагностики заболевания связаны с неспецифичной клинической симптоматикой, разобщенностью и неоднородностью эпидемиологических данных [1–3].

Описание клинического случая

Пациент Б., 12 лет, поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с подозрением на онкологический процесс. После проведенного обследования у больного было выявлено множественное поражение костей

скелета, внутригрудных лимфатических узлов, почек, центральной нервной системы (ЦНС). Морфологически диагностирована В-клеточная неходжкинская лимфома, высокий риск, CD20-положительная. В соответствии с клиническими рекомендациями мальчику начата химиоиммунотерапия для группы высокого риска с поражением ЦНС.

Уже на следующие сутки после окончания 2-го блока химиотерапии в клиническом анализе крови у пациента было отмечено снижение уровня гранулоцитов до $0,04 - 10^9/\text{л}$, которое потребовало длительной стимуляции колониеестимулирующим фактором.

Через 48 ч впервые был зафиксирован эпизод фебрильной нейтропении. Пациенту назначена эмпирическая антибактериальная терапия препаратами группы карбапенемов, трициклических гликопептидов. Параллельно проводились многократные культурологические исследования биологических сред на грибковую и бактериальную флору, которые были отрицательными.

В течение последующих 72 ч больной продолжал лихорадить с подъемами температуры до гиперпиретических цифр; появилась клиника орального и кишечного мукозита, подтвержденная данными компьютерной томографии (КТ). В связи с неэффективностью 1-й линии антибактериальной терапии была произведена ее эскалация с добавлением оксазолидинонов и фтор-

хинолонов; параллельно была начата антифунгальная терапия эхинокандинами. На фоне подобранной комбинации препаратов удалось добиться апирексии, однако проявления мукозита нарастали за счет усиления симптомов энтероколита. В клиническом анализе крови сохранялась панцитопения IV степени, уровень белков острой фазы непрерывно нарастал. При контрольной КТ органов грудной клетки и брюшной полости, выполненной на 5-е сутки после завершения блокового лечения, впервые было зафиксировано проявление инфильтративных изменений в нижних долях легких (рис. 1), нарастающие проявления эзофагита, гастроэнтероколита.

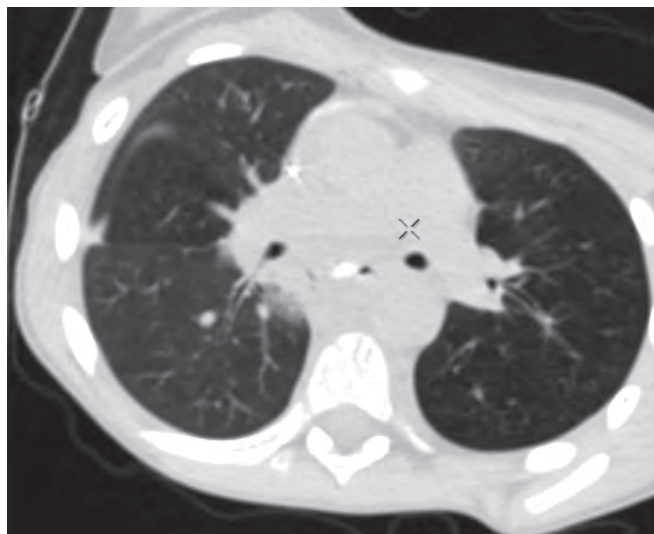


Рис. 1. КТ органов грудной клетки больного (инфильтративные изменения в нижних долях легких на фоне антибактериальной терапии)

Fig. 1. CT scan of the patient's chest organs (infiltrative changes in the lower lobes of the lungs during antibiotic therapy)

Антибактериальная терапия была усилена введением в схему тетрациклинов, антимикотическая терапия продолжена. Результаты микологического исследования биосубстратов (мокрота, кровь, моча, кал) больного продолжали быть отрицательными.

Однако уже через сутки было отмечено резкое ухудшение состояния мальчика в виде проявления инспираторной одышки, очередного подъема температуры до фебрильных цифр. В экстренном порядке была выполнена КТ органов грудной клетки, показавшая диффузное снижение пневматизации, более выраженное в нижних долях на фоне интерстициального отека легких (рис. 2).

В течение 2 ч состояние больного прогрессивно ухудшалось за счет нарастающего некупируемого отека легких с развитием острой дыхательной недостаточности III степени, приведшей к смерти пациента на 15-е сутки от окончания 2-го блока химиоиммунотерапии.

При аутопсии в просвете аорты обращал на себя внимание пристеночный тромб бурого цвета, с шероховатой поверхностью, грибковая природа которого была подтверждена при морфологическом исследовании (рис. 3).

При гистологическом исследовании тканей легких визуализировались прозрачные малосептированные широкие гифы гриба, ветвящиеся под прямым углом, характерные для мукормицетов-сапрофитов (рис. 4).

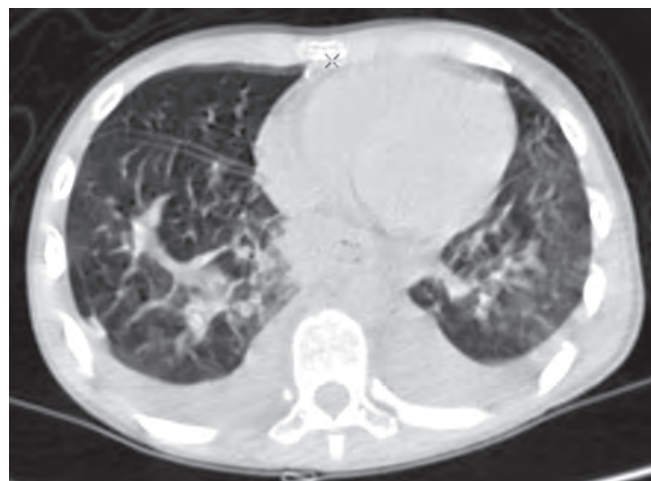


Рис. 2. КТ органов грудной клетки больного 24 ч спустя. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония

Fig. 2. CT scan of the patient's chest organs 24 hours later. Bilateral polysegmental interstitial pneumonia

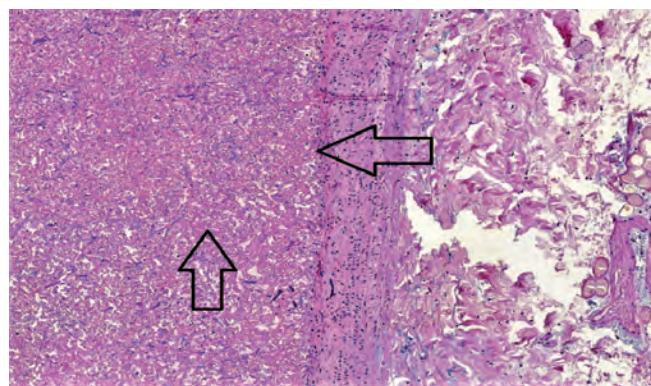


Рис. 3. Гистологический препарат легочной вены (аутопсия). Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками указаны пристеночные тромбы в просвете легочной вены

Fig. 3. Histological preparation of the pulmonary vein (autopsy). Colored with hematoxylin and eosin. Arrows indicate parietal thrombi in the lumen of the pulmonary vein

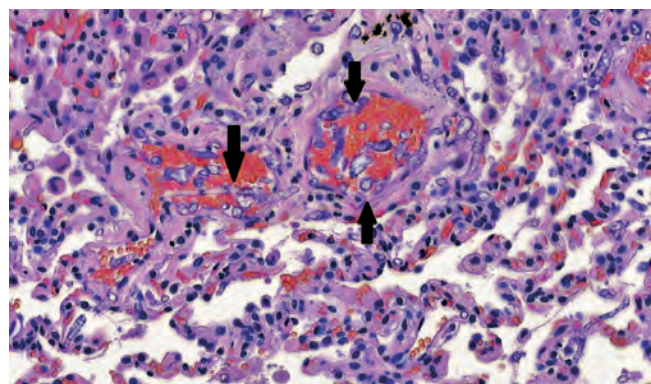


Рис. 4. Гистологический препарат ткани легких (аутопсия). Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками указаны зигомицеты в просвете сосудов

Fig. 4. Histological preparation of lung tissue (autopsy). Colored with hematoxylin and eosin. Arrows indicate zygomycetes in the lumen of blood vessels

Подобные же изменения были обнаружены и в просвете сосудов подслизистого слоя пищевода, тонкой и толстой кишок (рис. 5).

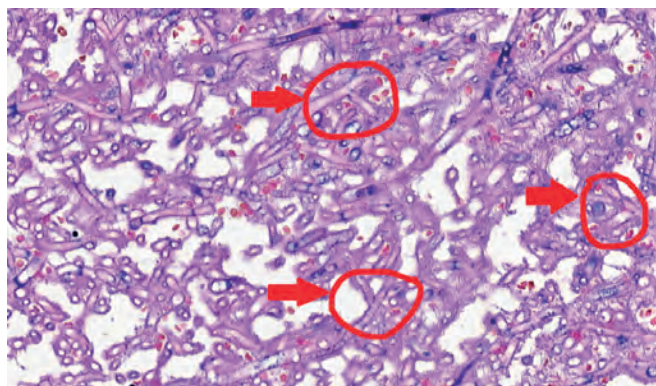


Рис. 5. Гистологический материал сосудов подслизистого слоя тонкой кишки (аутопсия). Стрелками указаны прозрачные несептированные широкие гифы гриба, ветвящиеся под прямым углом

Fig. 5. The histological material of the vessels of the submucosal layer of the small intestine (autopsy). Arrows indicate transparent nonseptated wide fungal hyphae branching at right angles

По результатам патологоанатомического вскрытия у пациента был диагностирован грибковый сепсис, вызванный грибами класса *Zygomycetes* (грибковые тромбы в аорте, легочном стволе и легочных артериях, поражение ткани легких, слизисто-подслизистого слоя пищевода, толстой и тонкой кишок). Непосредственной причиной смерти больного стал грибковый сепсис.

Обсуждение

Увеличение частоты развития мукормикоза связано не только с совершенствованием методов диагностики, но и с широким применением в лечении онкогематологических заболеваний более агрессивных схем цитостатической терапии, новых поколений иммуносупрессивных препаратов (моноклональных антител, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа) и др. [4].

Клинические проявления грибкового процесса у больных с иммуносупрессией крайне неспецифичны. Тяжесть состояния пациента зачастую не позволяет провести инвазивные процедуры, необходимые для получения морфологического материала из предполагаемого очага инфекции. Это, в свою очередь, затрудняет своевременную диагностику грибкового заболевания [5]. Нередко, даже в случаях оперативного вмешательства в связи с развитием острой хирургической патологии у пациента, выявление мицелия плесневых грибов в операционном материале оказывается случайной и неожиданной находкой [6]. Для эффективного лечения данной инфекции необходима адекватная антифунгальная терапия. В международных рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL) 2017 г. для стартовой терапии мукормикоза показано применение липидного комплекса амфотерицина В [7]. Но стоит отметить, что данный препарат обладает высокой токсичностью у иммуносупрессивных больных и не может быть назначен в качестве эмпирического лечения.

Выводы

Продемонстрированный клинический случай диссеминированного мукормикоза доказывает его агрессивный потенциал. Летальность при данном варианте составляет 95 %. Не исключен тот факт, что применение иммунотерапии моноклональными антителами вызвало гораздо более глубокую и длительную иммуносупрессию. Неспецифичная клиническая картина, мимикрирующая под типичные симптомы постцитостатических осложнений у больных с неходжкинскими лимфомами, отрицательная микроскопия исследуемых биосубстратов не позволили прижизненно заподозрить диагноз мукормикоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Багирова Н.С. Инвазивный зигомикоз: эпидемиология и клинические особенности (обзор литературы). Онкогематология 2016;9(1):84–9. [Bagirova N.S. Invasive zygomycosis: epidemiology and clinical features (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2016;9(1):84–9. (In Russ.)].
- Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Михайлова И.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Белогурова М.Б., Зюзгин И.С., Успенская О.С., Семелев В.Н., Пономарева Н.И., Абдилова Г.К., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). Онкогематология 2017;12(2):14–22. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Bogomolova T.S., Avdeenko Y.L., Volkova A.G., Popova M.O., Mihailova I.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Belogurova M.B., Zuzgin I.S., Uspenskaya O.S., Semelev V.N., Ponomoreva N.I., Abdilova G.K., Zuborovskaya L.S., Afanasiev B.V. Invasive mukormikoz from oncohematological patients (results of a prospective study). Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):14–22. (In Russ.)].
- Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Подольцева Э.И., Климович А.В., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Мукормикоз у онкогематологических больных в Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотерапия 2013;58(7–8):23–9. [Khostelidi S.N., Volkova A.G., Popova M.O., Bogomolova T.S., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Belogurova M.B., Medvedeva N.V., Zyuzgin I.S., Zuborovskaya L.S., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. Invasive mucormycosis in patients with hemoblastosis in St.-Petersburg. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2013;58(7–8):23–9. (In Russ.)].
- Baddley J.W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. Med Mycol 2011;49(Suppl. 1):7–12. doi: 10.3109/13693786.2010.505204.
- Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии послепломного образования 2010;5–18. [Vasilyeva N.V., Klimko N.N., Zinserling V.A. Modern recommendations for diagnosis and treatment of invasive mycoses. Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Vestnik of Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education 2010;5–18. (In Russ.)].
- Солопова Г.Г., Рачков В.Е., Ускова Н.Г., Оганесян Р.С., Коновалов Д.М., Новичкова Г.А. Мукормикоз гастроинтестинальной локализации у пациента с острым миелобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):69–74. [Solopova G.G., Rachkov V.E., Uskova N.G., Oganessian R.S., Konovalov D.M., Novichkova G.A. Mucormycosis of gastrointestinal localization in a patient with acute myeloblastic leukemia. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(4):69–74. (In Russ.)].
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., Lass-Flörl C., Calandra T., Viscoli C., Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017;102(3):433–44. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.

Статья поступила в редакцию: 15.02.2019. Принята в печать: 22.03.2019.
Article was received by the editorial staff: 15.02.2019. Accepted for publication: 22.03.2019.

РЖДГиО

Подписка на журнал для стран СНГ

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

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

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

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- <https://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.

Клинический случай гемолитической болезни новорожденных при несовместимости крови матери и плода по «минорному» эритроцитарному антигену

Е.Л. Кривошеина¹, Т.С. Михайлова²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4;

²ГБУЗ ТО «Детская областная клиническая больница»; Россия, 170100, Тверь, набережная Степана Разина, 23

Контактные данные: Елена Леонидовна Кривошеина elk1941@yandex.ru

Представлено клиническое наблюдение гемолитической болезни новорожденных в результате иммунизации плода по редкому антигену эритроцитов (Лютеран). Особенностью случая является наличие в гемограмме новорожденного гиперлейкоцитоза с выраженным регенеративным сдвигом нейтрофилов влево до единичных бластных форм, тромбоцитопении, высокого ретикулоцитоза (более 1000 ‰) и большого количества ядерных форм эритроцитов (нормобластов). В миелограмме определялись резкое расширение эритроидного ростка (90 %) и признаки дизэритропоэза. Типичные клинические признаки и изосерологическая несовместимость матери и плода по антигенам эритроцитов явились основанием для своевременной диагностики и адекватного лечения гемолитической болезни новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь, иммунизация плода по редкому антигену эритроцитов (Лютеран), особенности гемограммы, особенности миелограммы

Для цитирования: Кривошеина Е.Л., Михайлова Т.С. Клинический случай гемолитической болезни новорожденных при несовместимости крови матери и плода по «минорному» эритроцитарному антигену. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):77–82.

Clinical case of hemolytic disease of the newborn with incompatibility of the blood of the mother and fetus in the “minor” erythrocyte antigen

E.L. Krivosheina¹, T.S. Mikhailova²

¹Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia;

²Children's Regional Clinical Hospital; 23 Stepan Rasin Embankment, Tver, 170100, Russia

Presented a clinical observation of hemolytic disease of the newborn as a result of fetus immunization with low-frequency erythrocyte antigen (Lutheran). The special aspect of the case is the presence of hyperleukocytosis with evident regenerative shift of neutrophils to the left to singular blastic variants, thrombocytopenia, high reticulocytosis (more than 1000 ‰) and a great number of nucleated red blood cells (normoblasts) in the newborn's hemogram. In myelogram a sharp expansion of erythroid sprout (90 %) and signs of dizerythropoiesis were determined. Typical clinical signs and isoserological incompatibility of mother and fetus in erythrocyte antigen provided basis for early diagnostics and adequate treatment of hemolytic disease of the newborn.

Key words: newborns, hemolytic disease, fetus immunization with low-frequency erythrocyte antigen (Lutheran), features of haemogram, features of myelogram

For citation: Krivosheina E.L., Mikhailova T.S. Clinical case of hemolytic disease of the newborn with incompatibility of the blood of the mother and fetus in the “minor” erythrocyte antigen. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):77–82.

Информация об авторах

Е.Л. Кривошеина: д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: elk1941@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2640-9878>

Т.С. Михайлова: врач-неонатолог педиатрического отделения № 1 Тверской ДОКБ

Information about the authors

E.L. Krivosheina: Dr. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology on Faculty of Additional Professional Education (FAPE) of Tver State Medical University of Ministry of Health of Russia, e-mail: elk1941@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2640-9878>

T.S. Mikhailova: Neonatologist Department of Pediatric № 1 Children's Regional Clinical Hospital (Tver)

Вклад авторов

Е.Л. Кривошеина: анализ научного материала, выполнение костномозговой пункции, анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

Т.С. Михайлова: ведение больного, сбор и анализ полученных данных

Authors' contributions

E.L. Krivosheina: analysis of scientific material, execution of bone marrow puncture, analysis of the data obtained, preparing illustrative 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
T.S. Mikhailova: patient management, data collection and 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

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) — это пренатальное заболевание, которое вызывается изоиммунизацией в результате несовместимости крови матери и плода. В организме матери происходит образование изоантител, направленных против эритроцитов ребенка и вызывающих их гемолиз. Известно 236 антигенов эритроцитов, которые обнаружены в 29 генетически независимых системах. В подавляющем большинстве случаев гемолитическая болезнь плода (ГБП)/ГБН вызывается сенсibilизацией матери антигенами системы резус и АВ0. Значительно реже она возникает при несовместимости крови матери и плода по другим антигенам. Наибольшее значение имеет ген D, поскольку он является основной причиной конфликта между матерью и плодом. Антигены Kell, Duffy, Kidd и др. также способны вызвать ГБП/ГБН, они вызывают иммунизацию в результате переливания крови женщине в разные периоды жизни или антитела могут образовываться при трансплацентарных трансфузиях от плода к матери. После внедрения анти-D-профилактики увеличилась роль редких антигенов (системы Келл—Челлано, Даффи, Кидд, MNSs, Лютеран, Левис и др.; система резус: E, C, c). При этом оперативные вмешательства в родах намного увеличивают трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровь матери [1]. Первая беременность обычно протекает без клинических признаков конфликта [2].

Несовместимость матери и плода может быть вызвана практически любым антигеном эритроцитов. Если мать и новорожденный имеют одинаковую групповую и резус (D)-принадлежность (при клинических признаках ГБН) — вероятно несовместимость по другим антигенам системы резус (C, c, E, e), а также по антигенам систем Келл, Даффи и другим редким антигенам. По мере снижения частоты анти-D-иммунизации удельный вес таких случаев возрастает. Антитела к «минорным» антигенам эритроцитов чаще образуются у лиц с резус-положительной кровью. Следовательно, проблема своевременной диагностики иммунного конфликта, обусловленного несовместимостью матери и плода по «минорным» эритроцитарным антигенам (все, кроме A и B системы АВ0, а также Rh0 (D) резус системы), сохраняет свою актуальность [2, 3].

Описание случая

Новорожденный Е., в первые сутки жизни переведен из роддома в Детскую областную клиническую больницу (ДОКБ) г. Твери, где находился на стационарном лечении

41 койко-день с диагнозом: ГБН по редким факторам (Lutheran), желтушная форма, тяжелая. Холестатический синдром. Врожденный порок сердца (болезнь Толочинова—Роже). Функционирующее овальное окно. Острый средний отит слева.

Ребенок от 3-й беременности на фоне анемии и кандидоза, плановое кесарево сечение (1-я беременность — оперативные роды, ребенок здоров; 2-я — самопроизвольный выкидыш). Масса тела при рождении 2890 г, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Бледность кожи, умеренное зеленоватое прокрашивание пуповины. Вакцинирован против гепатита В. Билирубин пуповинной крови — 130 мкмоль/л (прямой — 42,5), гемоглобин — 75 г/л, гематокрит — 0,26 л/л. Проводилась фототерапия. Через 4 ч иктеричность и бледность усилились, появились единичные петехии на теле и конечностях. Тромбоциты — 48×10^9 /л, ретикулоцитоз — 920 %. Состояние тяжелое, мышечная гипотония, гипорефлексия, гепатоспленомегалия, почасовой прирост билирубина 7 мкмоль/л, признаки ГБН, с этим диагнозом доставлен в ДОКБ (через 19 ч после рождения). Желтуха интенсивная, одышка в покое 78/мин, Sat O₂ — 98 %, частота сердечных сокращений — 150/мин.

Группа крови ребенка — 0(I) Rh (положительная). Группа крови матери — A(II) Rh (положительная).

По данным ультразвукового исследования печень — 69 мм, паренхима повышенной эхогенности, желчный пузырь с уровнем взвеси, стенки уплотнены. Селезенка — 52×23 мм. Пиелэктазия слева: лоханка D — 6 мм, S — 13 мм (в динамике: D — 5,6 мм, S — 8 мм). Анализ мочи и кала без патологии.

Рентгенография грудной клетки — очаговых и инфильтративных изменений нет. Эхокардиография — дефект в мышечной части межжелудочковой перегородки, функционирующее овальное окно.

Невролог — перинатальное поражение центральной нервной системы II степени. Нейросонография: правый боковой желудочек — 3,2 мм, III желудочек — 5 мм. Сосудистое сплетение слева деформировано. Окулист — диски зрительных нервов в норме, артерии сужены; в динамике глазное дно без патологии. Сурдолог — слух сохранен.

Осмотр гематолога — состояние тяжелое, паренхиматозные органы увеличены: печень +4 см, селезенка +2 см из-под реберного края, систолический шум вдоль левого края грудины. Убыль массы тела за первые сутки — 180 г. Гиперрегенераторная анемия: гемоглобин — 73 г/л (ретикулоциты — 1050 %, нормобластоз — $953-432/100$ лейкоцитов), эритроциты — $2,34 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 82×10^9 /л, нейтрофильный гиперлейкоцитоз — 197×10^9 /л со сдвигом влево: бластные клетки —

2 %, промиелоциты – 1 %, миелоциты – 2 %, метамие-
лоциты – 1 %, палочкоядерные нейтрофилы – 43 %, сег-
ментоядерные – 47 %, лимфоциты – 3 %, моноциты –
1 %. Свертываемость по Сухареву – 2'/3'. Длитель-
ность кровотечения по Дукке – 45". Общий билирубин
сыворотки – 351,0 мкмоль/л (прямой – 78,0, непрямой –
273,0), свободный гемоглобин – 0,2 г/л, белок сыворотки –
56,2 г/л, мочевины – 5,8 ммоль/л. Диурез достаточный.
Заключение: нельзя исключить ГБН по редким эритро-
цитарным антигенам. В связи с лейкомоидной картиной
крови показано исследование миелограммы. Рекомен-
дации: операция заменного переливания крови (ОЗПК)
с индивидуальным подбором донора, инфузионная терапия
в объеме 300–350 мл/сут, гепарин равномерной инфузией
из расчета 100 ЕД/кг/сут. Витамин Е – 10 мг/кг/сут.

ОЗПК проведена в день поступления: эритроцитарная
масса 0(I) Rh(–) с индивидуальным подбором – 350 мл
и СЗП 0(I) – 170 мл. Произведена костномозговая
пункция: препараты пунктата костного мозга (КМ)
клеточные (миелокарициты – 99 000 в 1 мкл), мегака-
рициты единичные в препаратах (6,5 в 1 мкл). В 21 %
встречаются двухъядерные нормобласты с уродливой
формой ядра, с межъядерными мостиками, клетки
митоза красного ростка. Анизоцитоз и полихромазия
выраженные. Тельца Жолли. Макроцитоз. Бластной
метаплазии нет (бластные клетки – 0,5 %, миелоциты –
1,25 %, метамиелоциты – 0,5 %, палочкоядерные –
4,0 %, сегментоядерные – 2,5 %; эозинофилы – 1,0 %,
лимфоциты – 0,25 %), клетки красного ростка состав-
ляют 90 % (эритробласты – 0,25 %, нормобласты:
базофильные – 1,0 %, полихроматофильные – 86,75 %,
ортохромные – 2,0 %). Лейкоэритробластическое
отношение 1:9,7 (рис. 1).

К лечению добавлена фолиевая кислота 1 мг/сут,
продолжена инфузионная терапия с уменьшением ее
объема по мере перорального получения необходимой
жидкости и дальнейшей отменой.

Фенотип ребенка: 0(I)αβ Rh(+) (D+ C– c+ E+ e+
Kell– Lu+), методом агглютинации в геле в сыворотке
ребенка обнаружены антитела анти-Лютеран. Прямая
проба Кумбса – положительная.

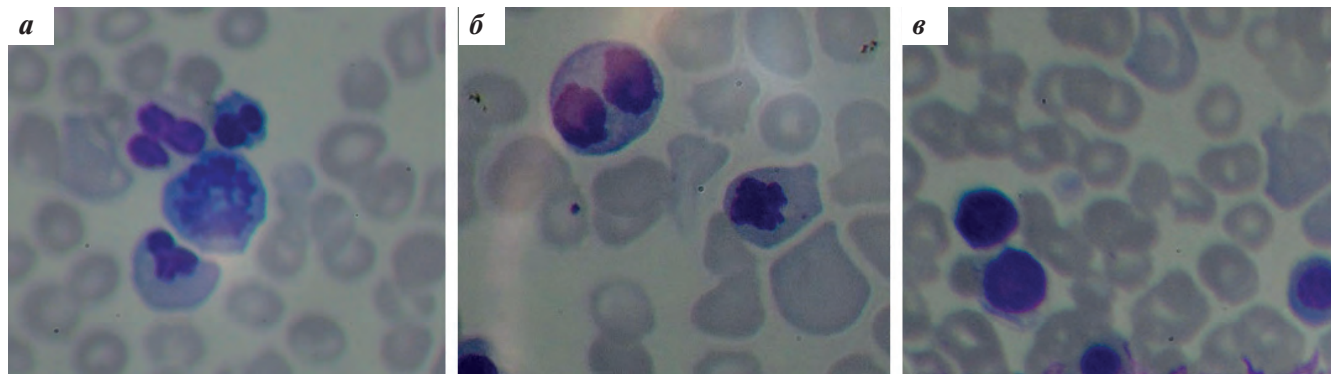


Рис. 1. Микрофотографии мазков аспиратов КМ больного Е., вторые сутки жизни. Окраска по Гимзе, × 900: а – в центре клетка митоза красного ростка, выше – двухъядерный нормобласт, ниже – трехъядерный нормобласт; б – эритроидная клетка митоза слева, нормобласт с уродливой формой ядра справа, тельца Жолли в эритроцитах; в – слева 2 нормобласта с межъядерным мостиком

Fig. 1. Micrographs of smears of bone marrow aspirates of the patient E., the second day of life. Coloring according to Giemsa, × 900: а – in the center of the cell of mitosis of the red sprout, above – a dual-core normoblast, below – a trinuclear normoblast; б – erythroid cell of mitosis on the left, normoblast with the malformed form of the nucleus on the right, Jolly's calf in erythrocytes; в – on the left 2 normoblasts with an internuclear bridge

На 5-е сутки жизни печень пациента увеличилась до
+5 см, селезенка +2 см ниже реберного края, появилось
интенсивное окрашивание мочи, при исследовании в ней
обнаружены желчные пигменты, уровень прямого били-
рубина сыворотки достиг 219 мкмоль/л, что характер-
но для синдрома сгущения желчи (рис. 2).

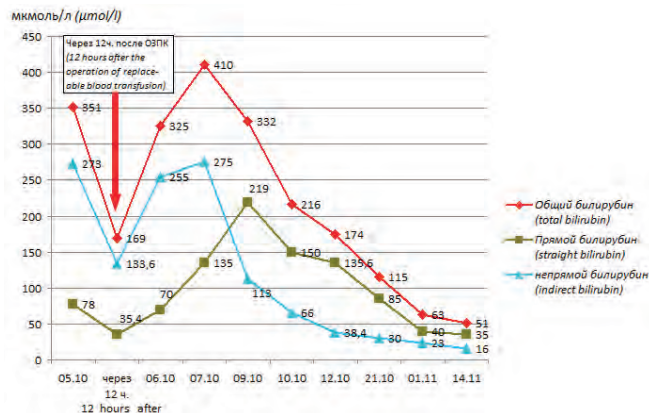


Рис. 2. Показатели общего билирубина и его фракций в крови пациента до и после ОЗПК

Fig. 2. Indicators of total bilirubin and its fractions in the patient's blood before and after the operation of replaceable blood transfusion

Среди других исследованных биохимических показа-
телей сыворотки отмечались незначительное снижение
белка при максимальной гипербилирубинемии и повы-
шение свободного гемоглобина до шестых суток жизни,
а также изменения в электролитном обмене (гипокали-
емия и гипокальциемия). Уровень трансаминаз без суще-
ственных отклонений от нормы, содержание глюкозы,
холестерина и азотистый обмен без патологии (табл. 1).

В результате постепенного снижения гемоглобина
на 3-й неделе жизни у ребенка развилась легкая нор-
мохромная анемия, ретикулоцитоз значительно умень-
шился к 4-му дню жизни, но после отита достигал 96 %
(табл. 2). Тромбоцитопения возможна при наиболее
тяжелой (отечной) форме ГБН [4], в описываемом случае
у ребенка была тяжелая желтушная форма заболевания,
что не исключает тромбоцитопению [5]. Минимальные
значения числа тромбоцитов определялись одновремен-

Таблица 1. Результаты биохимических анализов крови пациента

Table 1. Results of biochemical blood tests of the patient

Показатель Indicators	Дата Date								
	05.10	06.10	07.10	09.10	10.10	12.10	21.10	01.11	14.11
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,8	3,3	3,0	3,7	4,1	—	—	—	4,0
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л Aspartate aminotransferase, mmol/l	—	0,87	—	0,36	—	—	0,67	0,98	0,84
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л Alanine aminotransferase, mmol/l	—	0,82	—	0,58	—	—	0,68	1,9	2,09
Белок, г/л Protein, g/l	56,2	51,8	45,4	43,3	52,0	—	61,1	55,2	52,4
Свободный гемоглобин, г/л Free hemoglobin, g/l	0,170	0,200	—	—	0,173	—	0,050	0,020	—
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	3,4	3,6	3,8	4,0	4,9	—	—	—	—
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	144,0	141,0	140,0	132,0	142,0	—	—	—	—
Ca ⁺⁺ , ммоль/л Ca ⁺⁺ , mmol/l	1,03	0,97	0,98	0,96	1,0	Холесте- рин — 3,4 Choleste- rol — 3,4	—	—	—
Хлориды, ммоль/л Chlorides, mmol/l	104,0	106,0	104,0	100,0	105,0		—	—	—
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	5,8	4,1	4,2	5,8	Щелочная фосфатаза — 15,4 мккат/л Alkaline phosphatase — 15,4 µkat/L	—	—	—	Щелочная фосфатаза — 11,1 мккат/л Alkaline phosphatase — 11,1 µkat/L
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mol/l	82,0	—	65,0	69,0		—	—	—	

Примечание. Анализы крови на HBs-антиген и антитела HCV — отрицательные.

Note. Blood tests for HBs antigen and HCV antibodies are negative.

но с максимальным нарушением билирубинового обмена и сопровождалась выраженной эозинофилией. Наличие гиперлейкоцитоза у пациента может быть объяснено содружественной реакцией гранулоцитопоза при резко выраженном гемолизе, о чем свидетельствует необычно высокое число ретикулоцитов в периферической крови (до 1050 ‰) и нормобластов (до 953/100 лейкоцитов). Не исключено также влияние гипоксии при тяжелой анемии к моменту рождения ребенка, способствовавшей выходу созревающих форм гранулоцитов из КМ в периферическую кровь (наличие бластных форм и промиелоцитов в гемограмме; при гиперлейкоцитозе в периферической крови — клеточность миелограммы в пределах нормы, белый росток кроветворения в КМ резко сужен: лейкоэритробластическое отношение 1:9,7).

К концу 1-й недели рефлексы: хватательный, Бабинского, защиты — живые, остальные угнетены. В 3 недели жизни перенес острый средний неперфоративный гнойный отит слева, наложен парацентез. Получал антибактериальную терапию (фортул, амикацин, цефазолин), биопрепараты, ферменты, рибоксин, элькар, сернокислую магнезию внутрь и прочие симптоматические средства.

Постепенно иктеричность и размеры паренхиматозных органов уменьшились, печень +2 см из подреберья, рефлексы восстановились, психомоторное развитие по возрасту, масса тела при выписке — 3652,0 г (+762 г), окружность головы — 37,0 см. Анализ крови при выписке: гемоглобин — 100 г/л, эритроциты — $3,29 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты — 96 ‰, нормобласты — 3/100 лейкоцитов, анизоцитоз; тромбоциты — 247×10^9 /л, лейкоциты — $14,1 \times 10^9$ /л; нейтрофилы: палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 25 %; эозинофилы — 10 %, лимфоциты — 54 %, моноциты — 6 %, скорость оседания эритроцитов — 5 мм/ч. Билирубин сыворотки — 51 мкмоль/л (прямой — 35,0), аланинаминотрансфераза — 2,09 ммоль/л (норма до 1,8), аспартатаминотрансфераза и сахар крови в пределах нормы. Нейросонография — размеры желудочков и межполушарной щели нормализовались, сосудистые сплетения слева несколько деформированы.

Рекомендован прием мембраностабилизаторов в течение месяца, урсофальк (суспензия) по 1 мл вечером в течение 2 мес. Контроль клинического и биохимического анализов крови и мочи через месяц; наблюдение педиатра, невролога, уролога, гематолога. В возрасте 1 года физическое и психомоторное развитие ребенка без отклонений от нормы.

Таблица 2. Результаты клинических анализов крови пациента в динамике

Table 2. Results of clinical blood tests of the patient in the dynamics

Показатель Indicators		Дата Date									
		05.10	перед ОЗПК before the operation of replaceable blood transfusion	06.10	07.10	08.10	10.10	14.10	21.10	01.11	09.11
Эритроциты, × 10 ¹² /л Red blood cells × 10 ¹² /l		2,34	3,38	5,1	4,9	4,31	4,6	4,6	3,7	3,4	3,29
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l		73	100	170	162	140	150	151	119	102	100
Гематокрит, л/л Hematocrit, l/l		0,26	0,30	0,51	0,48	0,42	0,45	—	цветной показа- тель — 0,9 color indicator — 0.9	0,9	0,9
Ретикулоциты, ‰ Reticulocyte, ‰		1050	718	128	84	—	—	—	52	38	96
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l		82	—	51	20	20	28	276	229	221	247
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells, × 10 ⁹ /l		197	—	133	61,7	20,9	30,1	17,9	13,0	13,2	14,1
Бластные клетки Blast cells		2	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Грануло- циты, % Granulo- cytes, %	промиелоциты promyelocytes	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—
	миелоциты myelocytes	2	—	12	7	4	1	4	4	1	—
	метамиелоциты metamyelocytes	1	—	2	2	1,5	1	2	1	—	—
	палочкоядерные stab	43	—	33	38	37,5	19	27	17	9	5
	сегментоядерные segmented	47	—	40	30	24	27	28	20	46	25
Эозинофилы, % Eosinophils, %		—	—	3	14	16	14	2	7	7	10
Лимфоциты, % Lymphocytes, %		3	—	4	6	12	28	27	37	26	54
Моноциты, % Monocytes, %		1	—	4	2	5	10	10	12	10	6
Нормобласты/100 лейкоцитов Normoblasts/100 leukocytes		953	432	650	396	22	6	2	—	—	3
Анизоцитоз, макроцитоз, полихромазия выражены, тельца Жолли Anisocytosis, macrocytosis, polychromasia are pronounced, Jolly bodies							Анизоцитоз, полихроматофилия Anisocytosis, polychromatophilia				

Обсуждение

Осуществляемая при ГБП/ГБН деструкция антиэритроцитарными антителами фетальных эритроцитов в селезенке приводит к анемии с эритробластозом. Антитела циркулируют в крови ребенка более месяца после рождения, обуславливая гемолиз как собственных, так и перелитых донорских эритроцитов, и повреждают предшественников эритроцитов в КМ. При исследовании влияния ГБП/ГБН на

состояние КМ и изучении морфологии нейтрофилов крови выявлен регенеративный сдвиг влево у новорожденных с тяжелыми формами заболевания. При тяжелой желтушной и отечной формах отмечалось не только увеличение количества молодых нейтрофилов (палочкоядерных и юных), но и появление миелоцитов и промиелоцитов в результате раздражающего влияния гипоксии на белый росток крови, особенно в первые дни жизни. Наличие ядерных форм эритро-

цитов (эритробластов и нормобластов) свидетельствовало о компенсаторном усилении эритропоэза в период внутриутробной жизни и у новорожденных с гемолитической болезнью в ответ на анемию за счет повышения деятельности КМ и очагов экстрамедуллярного кроветворения [6].

Особенностью представленного случая ГБН является гиперлейкоцитоз в гемограмме с левым сдвигом формулы нейтрофилов до единичных бластных клеток, ретикулоцитоз до 920–1050 ‰ и нормобластоз до 953/100 лейкоцитов. В миелограмме при этом определялись нормальное содержание миелокариоцитов и бластных клеток, резкое расширение красного ростка (90 %) и признаки дизэритропоэза, что согласуется с результатами исследования А.Г. Конопляникова (2008).

По данным И.А. Пашковой (2002), анти-Лютеран антитела были обнаружены у 3,2 % беременных с наличием редких антигенов эритроцитов, но ГБН у новорожденных не развилась [7]. Антиген Лютеран (Lu) впервые появляется на стадии ортохромных эритробластов. Группа Lu представлена 2 антигенами (Lu^a и Lu^b), происходящими из одного гена. Возможно, поздняя экспрессия Lu имеет значение в эффективном движении эритроидных предшественников из КМ в эндотелиальные синусы. Антигены группы Lu совместно с другими хемокинами участвуют в поздних стадиях эритропоэза в КМ и миграции эритроидных предшественников в периферическую кровь [8]. Не исключена связь резкого расширения красного ростка кроветворения и выхода большого количества ретикулоцитов и нормобластов в периферическую

кровь с наличием «минорного» антигена Lu у пациента. Управление генерацией антигена Lu происходит из 19-й хромосомы [9]. Экспрессия некоторых антигенов крови на эритроцитах плода (включая Lu) очень низкая, поэтому гемолиз не индуцируется. Другой причиной отсутствия ГБН в некоторых случаях может быть наличие на клетках плаценты антигена Lu, препятствующего проникновению антител к плоду. По мнению M. de Haas et al. (2015), из-за очень низкой экспрессии антигена Lu на клетках плода у антиген-позитивных детей нет риска развития ГБН [10]. Но если антитела относятся к иммуноглобулинам класса G (подклассам G₁, G₃, G₄), они беспрепятственно проникают через плаценту, их концентрация возрастает и увеличивается вероятность развития клинических проявлений гемолиза [11]. О потенциальном риске ГБН при наличии алло-антител к редким антигенам, в том числе к антигену Lu, сообщают S. Basu et al. [12]. По-видимому, нельзя исключить возможность клинических проявлений ГБН при несовместимости крови матери и плода по «минорному» эритроцитарному антигену Lu.

Заключение

Обследование беременных женщин на выявление антител независимо от их резус-принадлежности является необходимым условием для своевременной диагностики иммунизации по эритроцитарным антигенам, оценки риска возникновения ГБН и своевременного адекватного лечения данной патологии [2–4, 7, 11, 12].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шейбак Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2015;(1):134–5. [Shejbak L.N. Modern concept of hemolytic disease features of the fetus and newborn. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Educational establishment "Grodno State Medical University" 2015;(1):134–5. (In Russ.).]
- Шалимбетова Г.К. Особенности диагностики гемолитической болезни новорожденных. Медицина и экология 2010;(4):151–4. [Shalimbetova G.K. Peculiarities of diagnostic of haemolytic disease of newborns. Meditsina i ekologiya = Medicine and Ecology 2010;(4):151–4. (In Russ.).]
- Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов у женщин репродуктивного возраста. Вятский медицинский вестник 2016;50(2):32–4. [Butina E.V., Zajceva G.A. Alloimmunization to red blood antigens in pregnant women of childbearing age. Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka 2016;50(2):32–4. (In Russ.).]
- Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Нароган М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Сафаров А.А., Сон Е.Я., Малютин Л.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинические рекомендации. Неонатология: новости, мнения, обучение 2018;6(2):131–42. [Antonov A.G., Degtyarev D.N., Narogan M.V., Karpova A.L., Senkevich O.A., Sapharov A.A., Son E.Ya., Malutina L.V. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Clinical guidelines. Neonatology: News, Opinions, Training 2018;6(2):131–42 (In Russ.).]
- Шабалов Н.П. Неонатология. 2-й т. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Shabalov N.P. Neonatology. 2 Vol. 5th ed. M.: MEDpress-inform, 2009. (In Russ.).]
- Конопляников А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного. Вестник РГМУ 2008;(6):38–42. [Konoplyannikov A.G. Modern aspects of pathogenetic mechanisms of the fetus and newborn hemolytic disease. Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University 2008;(6):38–42. (In Russ.).]
- Пашкова И.А. Совершенствование диагностики гемолитической болезни новорожденных и иммунологического обеспечения трансфузионной терапии при несовместимости «мать–плод» по антигенам эритроцитов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. [Pashkova I.A. Improving the diagnosis of hemolytic disease of the newborn and the immunological support of transfusion therapy with mother–fetus incompatibility for erythrocyte antigens. Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). Saint Petersburg, 2002. (In Russ.).]
- Southcott M.G., Tanner M.J., Anstee D.J. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. Blood 1999;93(12):4425–35. PMID: 10361141.
- Тюняев А.А. О патологической природе антигенов систем групп крови. Вестник новых медицинских технологий 2009;XVI(4):213. [Tyunyaev A.A. On the pathological nature of antigens of blood group systems. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Bulletin of New Medical Technologies 2009;XVI(4):213. (In Russ.).]
- Haas M., Thuri F.F., Koelwijn J.M., van der Schoot C.E. Haemolytic disease of the fetus and newborn. International Society of Blood Transfusion. Vox Sanguinis 2015;109:99–113. doi: 10.1111/vox.12265.
- Шिशко Г.А., Сержан Г.А., Артюшевская М.В., Сапотницкий А.В., Козлякова О.В., Камалова О.И. Использование современных методов типирования антигенов эритроцитов по системе Резус у беременных женщин и их детей для оптимизации диагностики и лечения гемолитической болезни новорожденных. Трансфузиология 2010;2(1):20–4. [Shishko G.A., Serzhan G.A., Artyushevskaja M.V., Sapotnitskiy A.V., Kozlyakova O.V., Kamalova O.I. The use of modern methods of red blood cells typing with the Rhesus system among pregnant women and their children in order to optimize the diagnostics and treatment of rhesus-immunization in newborn children. Transfuziologiya = Transfusiology 2010;2(1):20–4. (In Russ.).]
- Basu S., Kaur R., Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. Asian J Transfus Sci 2011;5(1):3–7. doi: 10.4103/0973-6247.75963.

**Уважаемые коллеги!**

В этом номере журнала мы продолжаем публикацию цикла статей о работе с цитостатиками. Предлагаю вашему вниманию раздел на тему «Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов».

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

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-83-84>



Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов

Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова

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

Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова olga.pimenova@fccho-moscow.ru

Technique for the cultivation and use of antineoplastic or immunobiological preparations

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

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

Сегодня речь пойдет о технике разведения и применения противоопухолевых и иммунобиологических препаратов.

Все материалы представлены с описанием шагов, действий и ответственных за них сотрудников.

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

Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов

1. Приготовление инфузионных растворов противоопухолевых и иммунобиологических препаратов производится на предназначенной для этого свободной рабочей поверхности вытяжного шкафа, которую предварительно протирают дезинфицирующим раствором (см. соответствующую инструкцию «Правила работы в ламинарном шкафу»).

2. Перед разведением лечащий/дежурный врач еще раз контролирует ФИО пациента, терапевтическую (лечебную) дозу, пересчитывая ее согласно площади поверхности тела и дозе, необходимой по протоколу.

3. Приготовление растворов осуществляется медицинскими сестрами по суточным листам врачебных назначений, полученным от лечащего врача, в присутствии лечащего/дежурного врача.

4. Перед сбором инфузионных растворов противоопухолевых и иммунобиологических препаратов необходимо проверить по таблице «Надлежащее разведение и применение противоопухолевых и иммунобиологических препаратов» требуемый растворитель, восстановитель, данные по стабильности препарата, необходимый расходный материал.

5. Затем, исходя из существующих стандартных концентраций препаратов, рассчитывается количество препарата в миллиграммах/граммах, если это необходимо, производится расчет количества флаконов, требующихся для приготовления нужной дозы.

6. В назначенное время медицинская сестра процедурной или дежурная медицинская сестра отделения в вытяжном шкафу, используя необходимый расходный материал, применяемый для пригото-

ния цитостатиков, а также средства индивидуальной защиты (одноразовый халат/фартук, одноразовые нитриловые перчатки, стерильные перчатки для приготовления растворов для люмбальных пункций, маску, защитные очки) готовит необходимый раствор противоопухолевого или иммунобиологического препарата в присутствии лечащего (дежурного) врача.

7. На подготовленной инфузии следует указать наименование препарата, дозу и количество в миллилитрах/граммах, фамилию, имя пациента, дату, время и способ введения (на шприце/флаконе/пакете).

8. При единовременном наборе препарата для 2 и более пациентов из многодозового флакона нужно использовать Мини-Спайк Хемо V с воздушным фильтром и колпачком для защиты от контаминации, шприц следует менять. На вскрытых многодозовых флаконах разведенных препаратов следует указывать

дату и время вскрытия, остаток дозы, ФИО медицинской сестры.

9. Следует соблюдать стабильность раствора и условия хранения вскрытых многодозовых флаконов, указанные производителем.

10. Во время транспортировки противоопухолевых или иммунобиологических препаратов из процедурного кабинета в палату пациента в связи с их токсичностью должны быть предприняты все необходимые меры, чтобы снизить риск повреждения инфузионного контейнера и последующей утечки раствора с противоопухолевым или иммунобиологическим препаратом.

11. Медицинская сестра, лечащий врач/дежурный врач делают запись в журнале разведения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов и в суточном листе врачебных назначений с указанием ФИО и подписями.

Статья поступила в редакцию: 27.08.2019. Принята в печать: 02.09.2019.

Article was received by the editorial staff: 27.08.2019. Accepted for publication: 02.09.2019.

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

МИНИ-СПАЙК ХЕМО V

Аспирационные канюли для многократного забора раствора



- Встроенный воздушный фильтр 0,2 мкм задерживает токсические аэрозоли, тем самым снижая риск химической контаминации при приготовлении лекарственных средств
- Фильтр тонкой очистки раствора 5 мкм задерживает твердые частицы

- Дополнительный встроенный клапан предупреждает вытекание раствора после отсоединения шприца
- Мини-Спайк Хемо V минимизирует потерю даже незначительного количества дорогостоящих лекарственных препаратов!

ООО «Б.Браун Медикал» | www.bbraun.ru

196128, Санкт-Петербург, а/я 34
E-mail: office.spb.ru@bbraun.com
Тел.: +7 (812) 320-40-04, факс:
+7 (812) 320-50-71

117246, Москва, Научный проезд, д. 17
Тел.: +7 (495) 777-12-72,
факс: +7 (495) 745-72-32

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем публикацию в рубрике «Те, кто сильнее нас» рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований (переводимых согласно тандемному договору с Исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов). В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны костно-мышечной системы. Ведущая раздела по публикации данных рекомендаций – главный врач НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. **Гузель Маратовна Муфтахова**. Экспертами выступают ведущие специалисты по конкретным направлениям.



Николай Анатольевич Большаков – руководитель хирургической ортопедической группы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Основными направлениями его работы являются удаление опухолей костей и мягких тканей, реконструктивно-пластические операции на конечностях и осевом скелете.

«Известно, что у детей и подростков, проходивших лечение по поводу онкологических или гематологических заболеваний, как на фоне лечения, так и после его окончания могут возникать осложнения со стороны костно-мышечной системы. Важно, чтобы пациент и его родители были об этом осведомлены и получили от лечащих врачей рекомендации, которые помогут проводить профилактику или подскажут тактику лечения. Часто родители боятся обращаться в другие лечебные учреждения, либо наоборот, другие лечебные учреждения боятся брать на лечение пациентов, перенесших онкологическое или гематологическое заболевание. В этом заключается одна из важнейших проблем, так как время уходит. Данные рекомендации помогут детям, их родителям, а также докторам лучше понять проблему и принять правильное решение».



Аслан Зелимханович Дзампаев – заведующий хирургическим отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В 1986 г. окончил педиатрический факультет Северо-Осетинского государственного медицинского института, в 1987 г. – интернатуру по специальности «Детская хирургия» на базе 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, в последующем – клиническую ординатуру и аспирантуру в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по специальности «Детская онкология». Основными направлениями его деятельности являются лечение опухолей костей и мягких тканей, реконструктивно-пластические операции с использованием аутоотрансплантатов и эндопротезов у пациентов с саркомами костей различных локализаций.

«В настоящее время приоритетным направлением в детской онкологии является органосохраняющее лечение. В ведущих клиниках мира более чем в 90 % случаев у пациентов с саркомами костей выполняются органосохраняющие операции. К сожалению, в других ситуациях возможны только ампутации конечности. В обоих случаях в лечении больных принимают участие многие специалисты – онколог, хирург, реабилитолог, психотерапевт. На каждом этапе возможны осложнения. При органосохраняющих операциях это, в первую очередь, инфекция в области эндопротеза и асептическая нестабильность. Чтобы предупредить возможные осложнения следует строго выполнять рекомендации специалистов. Только профилактика осложнений и выполнение подробных рекомендаций могут обеспечить благоприятное качество жизни для пациентов, перенесших онкологическое заболевание».



Елена Юрьевна Ильина – к.м.н., врач-эндокринолог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

«Комплексная терапия онкологических заболеваний связана с достаточно высоким риском развития эндокринных нарушений, в том числе и со стороны костной системы. Краниоспинальное облучение, химиотерапия, терапия глюкокортикостероидами приводят к снижению минеральной плотности костной ткани – остеопорозу. Своевременное обращение к специалисту позволяет оценить состояние костной ткани, спрогнозировать риски переломов, разработать эффективную терапевтическую программу по профилактике и лечению остеопороза при необходимости».

Поздние эффекты со стороны костно-мышечной системы*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Н.А. Большаков, Е.Ю. Ильина

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова muftakhova@mail.ru

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием костно-мышечной системы у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны костно-мышечной системы, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы вопросы отдаленных последствий после ампутации конечности, органосохраняющих операций, остеонекроза, сколиоза, остеопороза.

Ключевые слова: костно-мышечная система, дети, злокачественное новообразование, ампутация, органосохраняющие операции, остеонекроз, сколиоз, остеопороз

Late effects of antitumor treatment on the musculoskeletal system*

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

This article is devoted to the analysis of problems associated with the state of the musculoskeletal system in patients who survived malignant neoplasms in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. The risks of pathological changes in the musculoskeletal system, treatment and prevention are described. The issues of long-term consequences after limb amputation, organ-preserving operations, osteonecrosis, scoliosis, osteoporosis are separately analyzed.

Key words: musculoskeletal system, children, malignant neoplasm, amputation, organ-preserving surgery, osteonecrosis, scoliosis, osteoporosis

Отдаленные последствия после ампутации из-за онкологического заболевания в детском возрасте

Лечение злокачественного новообразования (ЗНО) костей или мягких тканей верхних или нижних конечностей у детей может включать в себя хирургический этап в объеме ампутации пораженной конечности.

Какие существуют возможные отдаленные последствия ампутации?

- развитие фликтен (волдырь на коже), покраснение, кровоподтеки из-за плохо подобранного экзопротеза;
- фантомные боли в конечности (ощущение болей в конечности, которой нет);
- колющие, «простреливающие» боли, сильные спазмы (судороги) или чувство жжения в области культи конечности;
- нарушение целостности кожных покровов и медленное заживление ран культи конечности;
- боль в мышцах спины, боли в здоровой конечности (из-за увеличения нагрузки на другие группы мышц и конечность, чтобы компенсировать снижение функции из-за потери конечности);
- эмоциональное расстройство, связанное с изменением внешнего вида;
- увеличение прилагаемой энергии или усилий для повседневной деятельности;
- увеличение веса (из-за снижения физической активности);
- развитие диабета (из-за увеличения веса, отсутствия физической активности и погрешностей в питании).

Какие рекомендации по наблюдению существуют для пациентов, перенесших ампутацию?

- следите за гигиеной культи! Она должна быть чистой и сухой;
- проверяйте кожные покровы ежедневно на предмет изменения цвета и повреждений;
- регулярно мойте предметы, которые используются в протезе (гильза экзопротеза, прокладки, эластичная одежда, носки);
- проводите проверку протеза каждые 6 мес, пока вы полностью не вырастаете, затем 1 раз в год и/или в случае возникновения проблем;
- работайте с физиотерапевтом и реабилитологом для разработки плана тренировки походки, ежедневных занятий и плана упражнений (включая диапазон движения, силу, ловкость и баланс);
- проходите ежегодный медицинский осмотр;
- поддерживайте здоровый рацион питания и уровень активности.

Какие есть признаки того, что необходима консультация ортопеда-протезиста?

- если вы слышите любые несвойственные звуки в протезе (скрип, треск, шелчок и т. д.);
- если у вас сломалась любая часть протеза;
- если вам необходимы новые элементы протеза;
- вы выросли из вашего протеза, он стал мал;
- если ношение протеза доставляет вам боль.

Какие еще проблемы существуют после ампутации?

- преодоление непонимания и отношения со стороны сверстников. Изменение внешнего вида;

- ощущение себя «другим» по сравнению со сверстниками;
- чувство беспокойства, неуверенности, печали;
- финансовые расходы на элементы экзопротеза и на покупку нового;
- сложности в передвижении за пределами дома (преодоление ступеней, лестниц, посадка в общий транспорт, преодоление пандусов и др.);
- сложности при использовании общественно-го транспорта (самолет, поезд, автобус и т. д.);
- в некоторых случаях это жизнь с хронической болью.

Где я могу получить помощь?

Регулярно сообщайте вашему лечащему врачу, ортопеду, а также ортопеду-протезисту о любых проблемах и трудностях, с которыми вы сталкиваетесь.

Органосохраняющие операции

Что такое органосохраняющие операции?

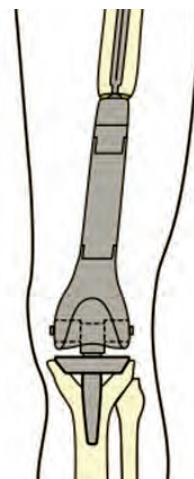
Органосохраняющая операция — это хирургическое вмешательство, во время которого хирург заменяет пораженную кость и восстанавливает функцию конечности, используя металлический имплантат (эндопротез), костный аутооттрансплантат (кость пациента) или костный, специально обработанный, трансплантат от умершего человека (аллотрансплантат) или сочетание костного аутооттрансплантата и аллотрансплантата.

Какие существуют потенциально отдаленные последствия после органосохраняющей операции?

Несращение. У пациентов, у которых заменили пораженную кость костным аутооттрансплантатом и/или аллотрансплантатом несращение (неприживление) является возможным отдаленным осложнением. Это может привести к перелому, что, в свою очередь, может привести к повторной операции для репозиции перелома и дополнительной костной пластики.

Разница в длине конечностей. На протяжении детского и подросткового возраста кости постоянно растут. В каждой кости есть зоны роста (область, где происходит активный рост). Зачастую опухоль расположена возле зоны роста или поражает именно ее, что требует хирургического удаления этой области при проведении органосохраняющей операции. Так как реконструированный участок не может расти, то у пациентов со временем может возникнуть разница в длине конечностей. Для коррекции может потребоваться использование ортопедических стелек или обуви, или даже операция, которая позволит увеличить длину кости. В настоящее время эта проблема возникает редко, так как уже внедрены самые современные «раздвижные» эндопротезы.

Нестабильность или поломка эндопротеза. Бывает, что в области фиксации эндопротеза в кости может возникнуть его расшатывание (асептическая нестабильность) либо поломка элементов импланта (замок сустава, механизм раздвижки). Это осложнение может потребовать проведения еще одной операции, чтобы заменить часть или весь имплантат (эндопро-



тез). О любых проблемах необходимо сразу сообщить вашему хирургу-ортопеду.

- **Контрактуры.** После органосохраняющей операции мышцы, сухожилия и связки могут терять свою эластичность и сокращаются, формируя контрактуры. Чаще всего это может произойти у малоподвижных пациентов, которые не проводят разработку движений в оперированном суставе. Периодическое наблюдение специалиста по лечебной физкультуре (ЛФК) и трудотерапии, проведение гимнастики помогут предотвратить формирование контрактур.

- **Ожирение.** Может происходить в результате малоподвижного образа жизни или при нарушениях в диете.

- **Хроническая боль в области операции может возникнуть после удаления опухоли и установки импланта.** Это может быть как последствием удаления большого объема тканей, развития нейропатии, а также при несвоевременном начале реабилитации, несоблюдении режима и рекомендаций оперирующего хирурга.

- **Инфекция.** Одно из самых опасных осложнений. Может развиваться как в ранние сроки после операции, так и спустя многие годы. Частота возникновения инфекции у онкологических пациентов довольно высока. А у онкологических пациентов, которым проводятся объемные резекции, тем более. Развитие инфекции может приводить к неоднократным повторным операциям, вплоть до ампутации. А генерализация инфекции — к летальному исходу.

Какие существуют рекомендации при последующем наблюдении после органосохраняющей операции?

- **Последующее наблюдение должно осуществляться хирургом-ортопедом, а лучше ортопедом-онкологом не реже чем 1 раз в 6 мес первые 3 года, далее 1 раз в год.** Периоды наблюдения могут удлиниться с течением времени.

- Пока пациент растет рекомендовано регулярное измерение конечностей, а при необходимости проведение **рентгенографии конечностей (оперированной и здоровой).**

- Рекомендуются **пожизненное наблюдение** хирургом-ортопедом (в идеале ортопедом-онкологом).

- Необходимо **ограничение некоторых видов физической активности**. Полное исключение контактных видов спорта.

Что можно сделать для укрепления здоровья после органосохраняющей операции?

- **Специалист по ЛФК** необходим для проведения реабилитации после органосохраняющей операции. Он разработает и покажет программу упражнений, которые помогут поддерживать функцию конечности.

- Если в области операции возникают симптомы инфекции: боль, отек, покраснение, конечность стала горячей на ощупь, появилось изъязвление в области операции или у вас **развилась лихорадка, то немедленно свяжитесь с вашим лечащим врачом**.

- **Необходимо назначение антибиотиков при инфекционных заболеваниях (острые респираторные заболевания, цистит и др.), перед стоматологическими процедурами (включая санацию ротовой полости) и перед другими инвазивными манипуляциями** с вовлечением респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов. Инфекция может быть вызвана бактериями, попавшими через кровь во время этих процедур и обсеменить импланты (эндопротез, винты, пластины, стержни, аллотрансплантат). Потенциальную необходимость в назначении антибиотиков необходимо обсуждать с вашим хирургом-ортопедом и лечащим врачом.

- Некоторые металлические имплантаты могут представлять **проблему при прохождении досмотра (металлоискателя)**, например в аэропорту. **Нужно иметь при себе медицинский документ** (выписной эпикриз, также желательно рентгеновский снимок), в котором указано, какой объем лечения вы получили и что у вас установлен металлический имплантат.

Остеонекроз

Что такое остеонекроз?

Остеонекроз — это патологическое состояние, нарушение плотности кости, которое возникает в результате временного или постоянного нарушения кровоснабжения костной ткани. С кровотоком переносятся необходимые питательные вещества. Когда кровоснабжение нарушено, то в костной ткани происходит инфаркт (некроз), она растворяется (лизирована). Это может ослабить кость, привести к формированию полости. Если это происходит около сустава, то это может привести к перелому, нарушению целостности суставной поверхности, в результате чего возникает болевой синдром, нарушение соотношений в суставе. Остеонекрозом также называют аваскулярный некроз, «асептический некроз».

Остеонекроз может встречаться в любой кости, но наиболее часто поражаются головки бедренных костей, метаэпифизарные зоны костей, образующих коленный сустав. Реже поражаются кости, формирующие плечевой и голеностопный суставы. Остеонекроз может встречаться в одной кости, но наиболее часто встречается множественное поражение (мультифокальный остеонекроз).

Остеонекроз иногда может приводить к инвализации, особенно в том случае, если поражено несколько суставов или процесс приводит к формированию артроза IV степени. Это обусловлено тем, что при поражении суставной поверхности процесс часто носит необратимый характер.

Каковы причины остеонекроза?

Остеонекроз возникает в результате нарушения кровоснабжения кости на микроциркуляторном уровне. Чаще это обусловлено нарушением системы гемостаза, на фоне приема стероидных гормональных препаратов. Также кровеносные сосуды могут быть заблокированы жировыми клетками, они становятся толстыми или слишком маленькими, или слабыми, и не могут обеспечить доставку достаточного количества крови, которое необходимо для развития костной ткани.

Какие существуют факторы риска развития остеонекроза?

Глюкокортикостероиды (преднизолон и дексаметазон), которые назначают во время противоопухолевой терапии, могут приводить к поражению кости и кровеносных сосудов, ведущему к остеонекрозу. Люди, которые перенесли трансплантацию (костного мозга, пуповинной крови или стволовых клеток) также находятся в группе риска по развитию остеонекроза. Другими факторами риска являются лечение высокими дозами лучевой терапии (ЛТ) на область костей, несущих опорную нагрузку, лечение устаревшими методами ЛТ (до 1970 г.), наличие серповидно-клеточной анемии. Остеонекроз с большей долей вероятности встречается в период проведения противоопухолевой терапии, но также может встречаться и после окончания лечения.

Стероиды и остеонекроз

Глюкокортикостероиды — это препараты, которые наиболее часто используют при лечении многих видов опухолей и болезней крови, например лейкоза и лимфомы. Дексаметазон используют также при лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией, и для профилактики развития отека головного мозга. Нет четкого объяснения как кортикостероиды вызывают остеонекроз, но считается, что они нарушают свертываемость крови и мешают организму разрушать жировые клетки. Эти клетки формируют бляшки, которые сужают просвет кровеносных сосудов. Это уменьшает количество крови, которое попадает в костную ткань.

Каковы симптомы остеонекроза?

У людей на ранних стадиях остеонекроза может и не быть симптомов, а иногда появление очага сопровождается выраженным болевым синдромом (до появления рентгенологических признаков очага). Когда заболевание прогрессирует, возникает боль в области пораженного сустава. Так как процесс прогрессирует, болевые симптомы могут появляться и в покое. Боль может развиваться постепенно и ее интенсивность может варьировать от легкой до интенсивной.

Если остеонекроз прогрессирует, усиливая развитие артроза в пораженном суставе, то боль может значительно усиливаться, все вместе приводит к огра-

ничению движения в пораженном суставе и развитию контрактуры. Промежуток времени от первых симптомов остеонекроза до утраты функций суставом индивидуален для каждого пациента и варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет.

Как диагностировать остеонекроз?

Рентгенография обычно является первым методом обследования при подозрении на остеонекроз. Она помогает выявить остеонекроз как причину, вызывающую боль в костях. На ранних стадиях остеонекроза рентгенография может не выявить патологии, что приводит к необходимости проведения других методов исследования в целях установления диагноза. При постановке диагноза на более поздних стадиях развития остеонекроза рентгенография является полезным методом мониторинга течения заболевания. **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** является наиболее эффективным методом диагностики остеонекроза, так как при помощи МРТ возможно диагностировать остеонекроз на самых ранних стадиях, когда еще даже нет симптомов заболевания. Остеосцинтиграфия иногда используется для диагностики остеонекроза, так как выявляет все очаги, расположенные в разных костях. Однако остеосцинтиграфия может не определить остеонекроз на ранних стадиях болезни. Компьютерная томография (КТ) позволяет делать трехмерное изображение костей и может быть полезной для определения степени повреждения. Хирургические процедуры, такие как биопсия кости, позволяют окончательно установить диагноз остеонекроза, но обычно данный метод не используют.

Как лечить остеонекроз?

Целью лечения остеонекроза является улучшение функционирования пораженного сустава, уменьшение боли, прекращение развития процесса повреждения кости и обеспечение жизнеспособности сустава. Лечение может быть консервативным или хирургическим. Для того чтобы выбрать наилучший метод лечения для конкретного пациента, учитываются следующие факторы:

- возраст пациента;
- стадия поражения (ранняя или поздняя);
- локализация и количество поврежденных костей;
- статус онкологического заболевания и этап его лечения.

Консервативная терапия

- **Лекарственная терапия** уменьшает болевой синдром, повышает плотность окружающей кости, а на ранних этапах может остановить процесс развития остеонекроза.
- **Снижение осевой нагрузки** замедляет повреждение кости. Костыли могут быть рекомендованы, чтобы ограничить нагрузку или давление на пораженный сустав.
- **Разработка движений** поддерживает подвижность сустава. Это важно для сохранения функции и увеличения кровоснабжения в суставе. Врач ЛФК поможет подобрать правильные упражнения.

Консервативные методы лечения могут быть использованы как самостоятельно, так и в комбинации, однако они могут не обеспечить долгосрочного улучшения состояния здоровья. Некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение

- **Толстоигольная декомпрессия** — это метод хирургического вмешательства, в результате которого перфорируется стенка полости остеонекроза с целью снизить давление внутри и создать предпосылки для роста новых кровеносных сосудов. Иногда вводятся предварительно забранные клетки костного мозга, чтобы способствовать формированию костной ткани. Однако эффективность данной методики достоверно не доказана.

- **Эндопротезирование** — замена сустава. Пораженный сустав заменяется искусственным имплантом. Это лечение может быть необходимо на поздних стадиях остеонекроза, когда сустав полностью разрушен. К сожалению, данный метод не может быть применен у пациентов детского возраста, с незрелым скелетом.

Лечебно-профилактические мероприятия

- Избегайте тяжелых физических упражнений, которые сильно нагружают суставы. Избегайте тяжелых осевых нагрузок (бег, прыжки, футбол, волейбол, баскетбол и другие подобные виды спорта). Физическими упражнениями, которые безопасны для суставов с остеонекрозом, являются плавание и езда на велосипеде, классические лыжи.
- Придерживайтесь рекомендованных вам специалистом по ЛФК упражнений.
- Давайте отдых суставам, если они болят.
- Оповестите вашего лечащего врача или врача ЛФК о любых изменениях в состоянии.
- Принимайте болеутоляющие или противовоспалительные препараты только по назначению врача.

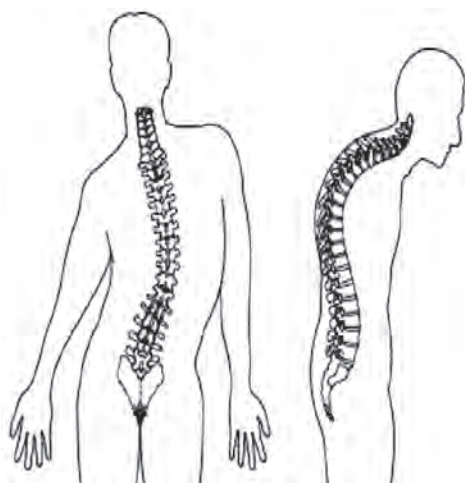
Сколиоз и кифоз после лечения детского рака

Позвоночник — основная часть осевого скелета человека. Он состоит из 33–34 позвонков, последовательно соединенных друг с другом в вертикальном положении и удерживаемых вместе мышцами и связками. Лечение онкологического заболевания в детском возрасте иногда может приводить к формированию нарушения физиологической оси позвоночника, называемому сколиозом и кифозом.

Что такое сколиоз?

Сколиоз — это стойкая трехплоскостная деформация позвоночника, которая характеризуется нарушением его физиологической оси. Обычно, отмечая развитие данной патологии, родители говорят, что позвоночник выглядит, как буква “S” или “C”, вместо прямой линии. Признаки сколиоза включают:

- асимметрию высоты стояния лопаток;
- асимметрию надплечий;
- асимметрию треугольников талии;
- появление паравертебральной асимметрии при наклоне вперед (реберный горб);
- голова не централизована над тазом.

Сколиоз
ScoliosisКифоз
Kyphosis**Что такое кифоз?**

Кифоз — это нарушение оси позвоночника в сагитальной плоскости. Родители в этих случаях говорят, что если смотреть на ребенка сбоку, то кажется, что он очень сутулится или у него есть горб на спине.

Каковы причины сколиоза?

Сколиоз появляется у многих детей и подростков и чаще всего является «идиопатическим», это означает, что его причина неизвестна. Однако у детей, которым делали операцию на позвоночнике или грудной клетке, а также у тех, кто перенес ЛТ на область грудной клетки, брюшной полости или на позвоночник высок риск развития вторичного сколиоза. Особенно неблагоприятно сочетание 2 этих методов лечения. Эти пациенты находятся в группе высокого риска неравномерного развития мышц, костей грудной клетки и позвоночника, что и приводит к развитию деформации.

Какие существуют факторы риска по развитию сколиоза после лечения детского рака?

В группе риска находятся те пациенты, которые перенесли:

- операцию на позвоночнике, области спины или грудной клетки (не включая постановку центрального венозного катетера);
- ЛТ на туловище (включая любую область от надплечий до таза), особенно если:
 - лучевая доза была 20 Гр (2000 сГр/рад) или выше;
 - ЛТ была на одну половину грудной клетки или брюшной полости;
 - операция на области грудной клетки, брюшной полости или спины;
- опухоль располагается в позвоночнике или паравerteбрально (т. е. около позвоночника).

Каковы причины возникновения кифоза?

Есть много причин, которые могут вызвать развитие кифоза (рахит, наследственные заболевания, туберкулез, травмы, слабость связок и мышц спины и т. д.). Также данная деформация может появляться

вследствие неравномерного развития мышц и связок спины из-за прохождения курса ЛТ.

Какие существуют факторы риска развития кифоза после лечения детского рака?

В группе риска находятся те люди, которые перенесли:

- операцию на спине, грудной клетке или верхней части брюшной полости (не включая постановку центрального венозного катетера);
- ЛТ на область грудной клетки или верхней части брюшной полости, особенно в дозе 20 Гр (2000 сГр/рад) или выше;
- опухоль располагается в позвоночнике или паравerteбрально (т. е. около позвоночника).

Как устанавливается диагноз?

Симптомы сколиоза или кифоза могут быть обнаружены при физикальном осмотре. Рентгенография позвоночника подтверждает диагноз. Сколиоз диагностируется, когда есть, по крайней мере, 10-градусное боковое (в ту или иную сторону) искривление (ротация) на рентгеновском снимке. Кифоз диагностируется, когда есть, по крайней мере, 50-градусное искривление на рентгеновском снимке.

Какое лечение необходимо?

Вылечить кифоз и сколиоз невозможно. Однако начальные стадии можно полностью компенсировать. При I–II стадиях обычно проводят динамическое наблюдение, рекомендуют ЛФК для укрепления мышц спины, врач ЛФК учит пациента вырабатывать правильный стереотип осанки. На протяжении этой стадии деформацию тщательно мониторируют, особенно в период стремительного роста, как например в период пубертата. Если деформация не ухудшается, то наблюдение, ЛФК и постоянный самоконтроль — это все, что может потребоваться.

Если деформация прогрессирует, то пациенту показано лечение и наблюдение в специализированном ортопедическом стационаре. Ему могут быть назначены более интенсивные методики ЛФК, ношение ортопедических корсетов (надеваются под одежду), рекомендуется посещать учебные заведения для пациентов с ортопедической патологией, ортопедические санатории. Основная цель корсета — максимально замедлить или остановить прогрессирование деформации позвоночника.

При отсутствии эффекта последним этапом остается хирургическое лечение. Оно проводится в случаях серьезной деформации, при ее прогрессировании, особенно когда возникает нарушение функции работы внутренних органов — дыхательной и сердечно-сосудистой систем и др.

Какой требуется мониторинг?

Если есть подозрение на развитие деформации позвоночника, то прежде всего необходима консультация врача-ортопеда, который проведет физикальный осмотр и назначит все необходимые дополнительные обследования.

Как сохранить здоровье костей после перенесенного злокачественного заболевания в детском возрасте?

Костная ткань находится в состоянии постоянно-го изменения. Одновременно происходят 2 противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция (разрушение), от баланса которых зависят качество и прочность кости. Активный набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20–30 годам. После достижения пика до 35–40 лет костная масса остается практически неизменной, после чего начинает постепенно уменьшаться.

Однако потеря прочности кости может встречаться и в более раннем возрасте у излеченных от злокачественного заболевания пациентов из-за определенных видов противораковой терапии. Потеря прочности кости может привести к осложнению, известному как остеопороз.

Остеопороз: тихая болезнь

Остеопороз — это метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. У большинства пациентов нет симптомов заболевания, особенно на ранних стадиях процесса. Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы шейки бедра, запястья и переломы тел позвонков, но также распространены переломы других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости). Остеопоротические переломы могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

Как диагностируется остеопороз?

Хотя остеопороз и может быть заподозрен на основании жалоб (симптомов) пациента и факторов риска, диагноз устанавливается на основании изменений плотности костной ткани с помощью специального рентгеновского исследования, которое называется DXA — двухэнергетическая рентгеновская денситометрия. Это исследование не занимает много времени, позволяет установить или подтвердить диагноз остеопороза, спрогнозировать риски переломов, наблюдать за динамикой состояния пациентов на фоне терапии или без лечения.

Пациенты с остеопорозом должны обсудить терапевтические опции со своим лечащим врачом. Лекарственные препараты для лечения остеопороза преимущественно подавляют костное разрушение (бисфосфонаты), также существуют препараты и для усиления костеобразования.

Какие факторы риска развития остеопороза существуют?

Остеопороз наиболее часто возникает у людей со следующими характеристиками:

- женщины (особенно после менопаузы);
- генетическая предрасположенность к остеопорозу;

- белые (европейцы) и азиатские люди невысокого роста с хрупкими костями;
- лица старшего возраста.

Увеличить риск развития остеопороза могут следующие факторы:

- курение;
- диета с низким содержанием кальция;
- недостаточная физическая нагрузка;
- употребление большого количества кофеина, алкоголя или газированной воды;
- диета с большим количеством соли.

Дополнительные причины остеопороза у людей, перенесших рак, могут включать:

Лечение следующими препаратами:

- глюкокортикостероиды (преднизолон и дексаметазон);
- метотрексат;
- ЛТ на кости, несущие вес тела (нижние конечности, шейка бедренной кости, позвонки).

Осложнения в результате противоракового лечения включают:

- низкий уровень женских или мужских гормонов;
- дефицит гормона роста;
- хроническую болезнь «трансплантат против хозяина», требующую длительной терапии кортикостероидами;
- длительный период обездвиженности (постельный режим).

Другие методы терапии включают:

- алюминий (в составе антацидов);
- антикоагулянты (гепарин);
- антиконвульсанты;
- ингибиторы ароматазы;
- барбитураты;
- противоопухолевые препараты;
- депо-медроксипрогестерон (пременопаузальная контрацепция);
- глюкокортикоиды (≥ 5 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы в течение ≥ 3 мес);
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона;
- литий, циклоспорин А и такролимус;
- метотрексат;
- парентеральное питание;
- ингибиторы протонной помпы;
- селективные ингибиторы повторного захвата серотонина;
- тамоксифен (использование в менопаузе);
- тиазолидиндионы (такие как актос или авандиа);
- тиреоидные гормоны (супрессивные дозы, длительно).

Перечисленные выше лекарственные средства применяются для лечения определенных заболеваний. Если вы принимаете любой из этих препаратов, то не меняйте дозу или не прекращайте самостоятельно принимать эти препараты без консультации вашего лечащего врача.

Что снижает риск развития остеопороза?

Существует много способов, чтоб снизить риск развития остеопороза.

Регулярные физические упражнения (ходьба, танцы, подвижные игры) оздоровительный бег) помогают развивать и поддерживать здоровье костей. Упражнения с сопротивлением, такие как поднятие малого веса, также помогают усилению костей и являются особенно важными для костей верхней части тела, включая руки и плечи. Если у вас есть проблемы с сердцем или у вас боли в костях и суставах, обязательно обсудите ваше состояние здоровья и историю вашего лечения с лечащим врачом до начала любых новых программ физической нагрузки.

Диета с высоким содержанием кальция является важной мерой профилактики остеопороза. Кальций содержится во многих продуктах питания, но в различных количествах. Так, лучшим его источником являются молочные продукты. Считается, чтобы восполнить суточную потребность в кальции взрослому человеку необходимо потреблять не менее 3 порций молочных продуктов в день. К примеру, одной порцией считается 100 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов, 125 г йогурта или 30 г сыра. Жирность молочных продуктов не влияет на содержание в них кальция. Проконсультируйтесь у врача-диетолога, который поможет вам разработать здоровую диету. Также могут быть полезными добавки кальция, отпускаемые в аптеке без рецепта. Витамин D необходим для всасывания кальция в кишечнике и для минерализации костной ткани. Кожа производит витамин D естественным путем при воздействии на нее солнечного света. Получение данного витамина из пищи в необходимом объеме затруднительно в виду ограниченного числа продуктов, которые его содержат в значимом количестве (табл. 1). В целом не менее 400 международных единиц (МЕ) витамина D (колекальциферола) рекомендуется употреблять ежедневно. Употребление большого количества витамина D может быть вредным для организма, поэтому очень важно проконсультироваться с лечащим врачом перед употреблением препаратов витамина D. Рекомендации по употреблению кальция в зависимости от возраста представлены в табл. 2–4.

Какой скрининг рекомендуется?

После изучения истории вашего лечения и факторов риска лечащий врач может порекомендовать вам провести рентгеновскую денситометрию. Для

Таблица 1. Содержание витамина D в некоторых продуктах питания

Естественные пищевые источники витамина D (МЕ)	Содержание витамина D в 100 г продукта
Дикий лосось	600–1000 МЕ
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ
Сельдь	294–1676 МЕ
Сом	500 МЕ
Консервированные сардины	300–600 МЕ
Консервированная макрель	250 МЕ
Консервированный тунец	236 МЕ
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Сливочное масло	52 МЕ
Молоко	2 МЕ
Сметана	50 МЕ
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт
Сыр	44 МЕ
Говяжья печень	45–15 МЕ

Таблица 2. Рекомендации по адекватному потреблению кальция в США

Возраст	Рекомендуемая доза кальция
1–3 года	500 мг в день
4–8 лет	800 мг в день
9–18 лет	1300 мг в день
19–50 лет	1000 мг в день
50–70 лет и старше	1200 мг в день

Таблица 3. Возрастные нормы потребления кальция

Возрастная группа	Норма потребления кальция
0–3 года	700 мг в день
4–10 лет	1000 мг в день
10–13 лет	1300 мг в день
13–16 лет	1300 мг в день
Лица > 16 лет и до 50 лет	1000 мг в день
Женщины в менопаузе или старше 50 лет	1000–1200 мг в день
Беременные и кормящие грудью женщины	1000–1300 мг в день

излеченных от злокачественных заболеваний в детском возрасте рекомендуется базовое сканирование плотности костной ткани при попадании в группу наблюдения (через 2 года или более после окончания терапии). Инициальное сканирование может быть необходимым для последующего мониторинга плотности костной ткани у ряда пациентов.

Таблица 4. Продукты, являющиеся источниками кальция

Продукты питания	Размер порции	Содержание кальция	Количество порций, равных содержанию кальция в 1 чашке обезжиренного молока
Молочные продукты			
Цельное молоко	1 чашка (244 г)	246 мг	1,0
Молоко пониженной жирности (1 %)	1 чашка (244 г)	246 мг	1,0
Обезжиренное молоко	1 чашка (245 г)	223 мг	1,2
Йогурт пониженной жирности, с фруктами	170 г	258 мг	1,0
Замороженный йогурт, ванильный, мягкое мороженое	½ чашки (72 г)	103 мг	2,6
Сыр	28 г	202 мг	1,3
Сыр пастеризованный, плавленый	21 г	144 мг	1,8
Сыр рикотта, часть из обезжиренного молока	½ чашки (124 г)	337 мг	0,7
Немолочные продукты			
Семга, нерка консервированная, осушенный лосось с костью	85 г	203 мг	1,3
Тофу, твердый, приготовленный с сульфатом кальция и хлоридом магния	½ чашки (126 г)	204 мг	1,3
Белые бобы приготовленные, сваренные	1 чашка (179 г)	161 мг	1,6
Брокколи приготовленная	1 чашка измельченных (156 г)	62 мг	4,3
Листовая капуста приготовленная, сваренная, высушенная	1 чашка измельченной (190 г)	266 мг	1,0
Тушеная фасоль, консервированная	1 чашка (253 г)	127 мг	2,1
Помидоры консервированные, тушеные	1 чашка (255 г)	87 мг	3,0
Продукты, обогащенные кальцием			
Обогащенный кальцием апельсиновый сок	1 чашка (240 мл)	300 мг	0,9
Витаминизированные хлопья для завтрака	¾ — 1 чашка (30 г)	100 мг	2,6
Овсяная каша быстрого приготовления, витаминизированная	½ чашки (177 г)	65 мг	4,1
Соевое молоко, обогащенное кальцием	1 чашка (240 мл)	200–500 мг	0,5–1,3

Статья поступила в редакцию: 27.08.2019. Принята в печать: 02.09.2019.

Article was received by the editorial staff: 27.08.2019. Accepted for publication: 02.09.2019.

Фокальная нодулярная гиперплазия печени как позднее осложнение, возникающее после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой (клинический случай и обзор литературы)

Г.Б. Сагоян¹, Т.В. Шаманская², Д.Ю. Качанов², Т.Н. Галян³, А.В. Филин³,
М.А. Раков⁴, Е.В. Феоктистова², Ю.Н. Ликарь², С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ³ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100; ⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

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

Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) — регенеративное объемное образование печени, которое может возникать как следствие реакции гепатоцитов на локальные сосудистые нарушения кровообращения и являться одним из поздних осложнений у больных, получивших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В данной статье представлено описание 2 клинических случаев развития ФНГ печени у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, выявленной на поздних сроках от окончания специфического лечения. Возможной причиной развития ФНГ печени у данных пациентов могло быть использование алкилирующих препаратов (ифосфамид, треоосульфат, бусульфат, мелфалан).

Ключевые слова: нейробластома, дети, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения, фокальная нодулярная гиперплазия печени

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Галян Т.Н., Филин А.В., Раков М.А., Феоктистова Е.В., Ликарь Ю.Н., Варфоломеева С.Р. Фокальная нодулярная гиперплазия печени как позднее осложнение, возникающее после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой (клинический случай и обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):94–102.

Focal nodular liver hyperplasia as a late complication that occurs after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with neuroblastoma (clinical case and literature review)

G.B. Sagoyan¹, T.V. Shamanskaya², D.Yu. Kachanov², T.N. Galyan³, A.V. Filin³,
M.A. Rakov⁴, E.V. Feoktistova², Yu.N. Likar², S.R. Varfolomeeva¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy per., Moscow, 119991, Russia; ³Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Focal nodular hyperplasia (FNH) is a regenerative volumetric liver formation that can occur as a result of the reaction of hepatocytes to local vascular circulatory disorders and is one of the late complications in patients who received high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. This article presents a description of two clinical cases of development of liver FNH in patients with high-risk neuroblastoma identified in the late stages from the end of specific treatment. A possible reason for the development of liver FNH in these patients could be the use of alkylating drugs (ifosfamide, threosulfan, busulfan, melphalan).

Key words: neuroblastoma, children, autologous hematopoietic stem cell transplantation, late complications, focal nodular liver hyperplasia

For citation: Sagoyan G.B., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Galyan T.N., Filin A.V., Rakov M.A., Feoktistova E.V., Likar Yu.N., Varfolomeeva S.R. Focal nodular liver hyperplasia as a late complication that occurs after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with neuroblastoma (clinical case and literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):94–102.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения хирургии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

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>, SPIN-код: 9878-5540

Т.Н. Галян: к.м.н., заведующая отделением рентгенодиагностики и компьютерной томографии РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, e-mail: galmedi05@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4751-5119>, SPIN-code: 6821-5834
 А.В. Филин: д.м.н., заведующий отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>
 М.А. Раков: заведующий отделением гематологии, онкологии и химиотерапии Брянской областной детской больницы, e-mail: drrakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>
 Е.В. Феоктистова: к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 9433672@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
 Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением радиоизотопной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research & Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540
 T.N. Galyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology and Computed Tomography Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Ministry of Health of Russia, e-mail: galmedi05@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4751-5119>, SPIN-code: 6821-5834
 A.V. Filin: Dr. of Sci. (Med.), Head of Liver Transplant Department Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Ministry of Health of Russia, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>
 M.A. Rakov: Head of Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: drrakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>
 E.V. Feoktistova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Ultrasound Diagnostics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9433672@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
 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: Yury.Likar@fccho-moscow.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, описание клинического случая, литературное редактирование
 Т.Н. Галян, А.В. Филин: предоставление данных визуализации и их описание, предоставление литературных данных по особенностям проведения визуализации
 Е.В. Феоктистова, Ю.Н. Ликарь: описание вклада визуализационных методов в диагностику заболевания, литературное редактирование
 М.А. Раков: описание клинического случая
 С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

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 an abstract
 D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing
 T.N. Galyan, A.V. Filin: providing imaging data and their description, review of the literature of the radiologic diagnostics
 E.V. Feoktistova, Yu.N. Likar: description of the methods of radiologic diagnostics, literary editing
 M.A. Rakov: description of the clinical case
 S.R. Varfolomeeva: design of the article, scientific edition of the article

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, состоящая из недифференцированных нейроэктодермальных клеток, первоначально происходящих из нервного гребешка. НБ — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, ее встречаемость составляет 8–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) в возрасте 0–14 лет [1–3].

НБ характеризуется клинической гетерогенностью: 5-летняя общая выживаемость колеблется от 95 % у пациентов группы наблюдения и не превышает 50 % у пациентов группы высокого риска [4].

Таким образом, у больных с НБ группы высокого риска результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными, в связи с чем в последние несколько десятилетий все усилия были сосредоточены на эскалации терапии. На сегодняшний день данная когор-

та пациентов получает мультимодальную терапию, включающую индукционную химиотерапию (ХТ), хирургическое лечение, высокодозную ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), терапию метайодбензилгуанидином, меченным ^{131}I (^{131}I -МЙБГ), и лучевую терапию (ЛТ) (по показаниям), а также новые биологические и иммунотерапевтические подходы, включая прием 13-цис-Ретиноевой кислоты [5].

Известно, что у пациентов с 4-й стадией заболевания при лечении стандартными дозами химиопрепаратов 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет около 10 %, но если на этапе консолидации применить высокодозную ХТ с ауто-ТГСК, 5-летняя БСВ возрастает до 30–40 % [5].

Ауто-ТГСК как один из компонентов мультимодальной терапии пациентов с НБ группы высокого риска может приводить в дальнейшем к развитию ряда поздних осложнений, в том числе к доброкачественным изменениям в паренхиме печени (фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), аденома и др.), что для пациентов с НБ является сложной диагностической дилеммой, требующей проведения обследования для исключения рецидива основного заболевания (метастатического поражения печени) [6].

ФНГ — редкое поражение печени в педиатрической популяции, но с увеличением ожидаемой продолжительности жизни в когорте пациентов, больных ЗНО, ФНГ стала регистрироваться чаще [7]. Считается, что это гиперпластический ответ на ранее существовавшее повреждение сосудов печени [8]. ФНГ, как правило, выявляется случайно при проведении динамического контроля по данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии органов брюшной полости (ОБП) и может быть неверно истолкована как рецидив НБ с поражением печени.

В данной статье приведено описание 2 клинических случаев развития ФНГ печени у пациентов с НБ группы высокого риска, выявленной на поздних сроках от окончания специфического лечения.

Клинические наблюдения

Клинический случай № 1

Девочка В., в возрасте 19 месяцев по месту жительства на основании анамнеза (появление экхимозов в области левой орбиты, астенический синдром с 17 месяцев), данных клинического осмотра (пальпируемое образование в брюшной полости), а также инструментальных и лабораторных обследований (костномозговых пункций (КМП), УЗИ ОБП, КТ органов грудной клетки (ОГК) и ОБП, МРТ головного мозга), гистологического и цитогенетического заключения установлен клинический диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение левой орбиты, средостения, правого легкого). Амплификация гена MYCN.

С учетом возраста, стадии заболевания, наличия амплификации гена MYCN пациентка была стратифи-

цирована в группу высокого риска и получала терапию в соответствии с протоколом NB-2004.

В рамках протокола ребенку проведено 6 курсов индукционной терапии (курсы N5 — винкристин, цисплатин, этопозид; N6 — винкристин, ифосфамид, дакарбазин, доксорубицин).

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ на момент постановки диагноза не выполнялась по техническим причинам, впервые выполнена после 3-го курса полихимиотерапии (ПХТ), патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не выявлено.

После 4-го курса ПХТ проведен аферез периферических стволовых клеток крови (ПСКК) для проведения в последующем ауто-ТГСК.

После 6-го курса ПХТ выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапаротомии, туморадреналэктомии слева.

Контрольное обследование перед ауто-ТГСК, включающее УЗИ ОБП, КТ ОГК и ОБП, МРТ головного мозга, КМП, продемонстрировало достижение очень хорошего частичного ответа в соответствии с международными критериями оценки ответа у пациентов с НБ.

В дальнейшем в возрасте 26 месяцев проведены высокодозная терапия (режим кондиционирования — треоосулфан, мелфалан) и ауто-ТГСК. В сроки, предусмотренные протоколом, выполнена дифференцировочная терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой, суммарно 9 курсов.

Контрольное обследование в возрасте 37 месяцев перед снятием с терапии показало полный ответ по основному заболеванию. В дальнейшем проводились динамическое наблюдение и обследование по месту жительства.

В возрасте 57 месяцев (через 20 мес от окончания терапии) по данным контрольной КТ ОБП, выполненной по месту жительства, в паренхиме печени выявлены множественные разнокалиберные округлые очаговые образования с четкими контурами, гиперваскулярные в артериальную фазу контрастирования и изоденсивные в нативную и венозную фазы, в связи с чем родители обратились в консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В целях исключения рецидива заболевания выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ с протоколом «однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией» (ОФЭКТ/КТ), очагов патологического накопления РФП не выявлено. Из-за отсутствия исследования до начала терапии, как было указано выше, сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ проведена только после 3-го блока ПХТ (негативна), не исключено, что опухоль могла быть изначально МЙБГ-негативна. Для проведения дифференциального диагноза между специфическим метастатическим поражением печени и доброкачественными изменениями печени у пациента после ауто-ТГСК (ФНГ, аденома и др.) выполнено дообследование: МРТ ОБП с использованием гепатотропного парамагнетика гадооксетовой кислоты (рис. 1). По результатам проведенного обследования убедительных данных за прогрессирование основного заболевания

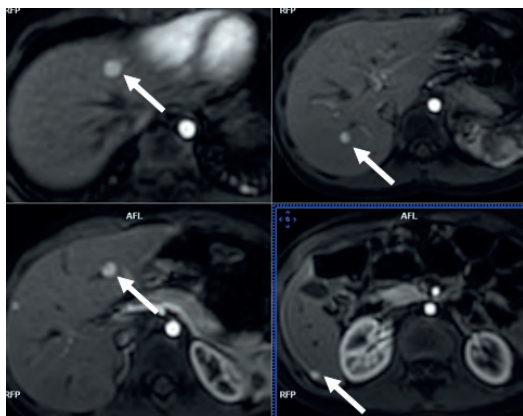


Рис. 1. МРТ ОБП с контрастным усилением препаратом гадоксетовой кислоты. T1-взвешенные изображения, артериальная фаза, стрелками указаны очаги накопления контраста

Fig. 1. MRI of abdominal organs with contrast enhancement with gadoteric acid. T1-weighted images, arterial phase, arrows indicate foci of contrast accumulation

не получено. В биохимическом анализе крови не было отмечено повышения уровней билирубина и печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза), вирусологическое обследование исключило наличие у пациентки вирусных гепатитов.

На выполненной МРТ ОБП в паренхиме обеих долей печени определяются множественные патологические очаги округлой формы диаметром максимально до 1 см, интенсивно контрастирующиеся по всему объему во все фазы (в артериальную гиперинтенсивны по сравнению с паренхимой, в венозную и паренхиматозную — слабогиперинтенсивны, в гепатоспецифическую — изоинтенсивны), имеющие изо- и слабогиперинтенсивный сигнал на T2 и T2-fatsat, изо- и слабогипоинтенсивный сигнал на нативных T1, без признаков выраженного ограничения диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях (Diffusion-Weighted Imaging, DWI).

Выявленные изменения не трактовались как метастатические очаги, а соответствовали диагнозу ФНГ. Учитывая удовлетворительный соматический статус, отсутствие клинических жалоб, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В настоящее время длительность наблюдения составила 48 мес от момента постановки диагноза. Сохраняется ремиссия по основному заболеванию. Со стороны выявленных очагов в печени отрицательной динамики не выявлено.

Клинический случай № 2

В консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России обратились родители девочки К., 6 лет, с клиническим диагнозом, установленным по месту жительства, «НБ малого таза справа, I-я стадия по INSS, амплификация гена MYCN, группа высокого риска», в связи с выявленным округлым образованием в печени по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) ОБП при контрольном обследовании через 33 мес от окончания специфической терапии.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 10 месяцев при плановом осмотре врача-педиатра

в поликлинике по месту жительства при пальпации живота выявлено объемное образование брюшной полости. Выполнено УЗИ ОБП, по данным которого выявлено объемное образование малого таза размерами 6,5 × 9,0 × 5,4 см (объем — 164 см³), в связи с чем ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства.

Проведено обследование. Определена концентрация онкомаркеров: нейронспецифическая енолаза — 38,5 нг/мл (норма — до 16 нг/мл), лактатдегидрогеназа — 545 ЕД/л (норма — до 300 ЕД/л).

Выполнена МСКТ ОБП, по данным которой визуализируется объемное образование малого таза размерами 5,7 × 5,8 × 7 см (объем — 120 см³). Образование с участками некроза и обызвествления.

По данным морфологического исследования костного мозга из 4 точек атипичных клеток не выявлено.

В целях гистологической верификации диагноза выполнено оперативное вмешательство: лапаротомия, биопсия опухоли.

Послеоперационный период осложнился развитием кишечной непроходимости, по экстренным показаниям выполнена операция: релапаротомия, удаление опухоли. Вмешательство было интерпретировано как макроскопически полное удаление опухоли.

По данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований (операции № 1 и 2) изменения соответствуют злокачественной опухоли нейрогенной природы — дифференцированной НБ.

Цитогенетическое исследование ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявило амплификацию гена MYCN, изменений локусов 1p, 11q не отмечено.

С учетом возраста и статуса гена MYCN пациентка была стратифицирована в группу высокого риска и получила терапию в соответствии с протоколом NB-2004.

В рамках протокола ребенку проведено 6 курсов индукционной терапии (1 курс N4 — винкристин, циклофосфамид, доксорубин; далее — N5, N6).

После 5-го курса ПХТ выполнен аферез ПСКК, после 6-го курса в возрасте 18 месяцев проведены высокодозная терапия (режим кондиционирования — бусульфан, мелфалан) и ауто-ТГСК. В посттрансплантационном периоде ребенок перенес септический шок, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*.

В дальнейшем суммарно проведены 9 курсов дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой.

Контрольное обследование перед снятием с терапии в возрасте 42 месяцев показало полный ответ по основному заболеванию. В дальнейшем проводились динамическое наблюдение и обследование по месту жительства.

В возрасте 75 месяцев (через 33 мес от окончания терапии) по данным очередного контрольного обследования в объеме КТ ОБП в артериальную фазу выявлен округлый очаг в хвостатой доле печени размерами 1,0 × 1,3 × 1,0 см, интенсивно накапливающий контраст, в венозную фазу изоденсивный паренхиме печени, при этом при нативном исследовании образование не выявлялось.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ на момент постановки диагноза не выполнялась, а была проведена только после 6-го курса ПХТ, по результатам которой патологического накопления РФП не выявлено.

В целях исключения рецидива заболевания проведено обследование, включавшее выполнение сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, очагов патологического накопления РФП выявлено не было.

Ребенок консультирован врачом-детским онкологом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Так же, как и в клиническом случае № 1, для проведения дифференциального диагноза между специфическим метастатическим поражением и доброкачественными изменениями печени у пациента после ауто-ТГСК рекомендовано выполнить дообследование в объеме МРТ ОБП. По его результатам убедительных данных за прогрессирование основного заболевания не получено. Дополнительные обследования также исключили вирусологический характер повреждения паренхимы печени.

На выполненной МРТ ОБП с контрастным усилением препаратом гадолиамид в первом сегменте печени определяется гиперваскулярное очаговое образование размером до 1 см, интенсивно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу. В позднюю паренхиматозную фазу на фоне накапливающей контрастный препарат паренхимы печени образование достоверно не определяется (рис. 2). Данные изменения соответствуют ФНГ.

Таким образом, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В настоящее время длительность наблюдения составила 80 мес от момента постановки диагноза НБ. Сохраняется ремиссия по основному заболеванию.

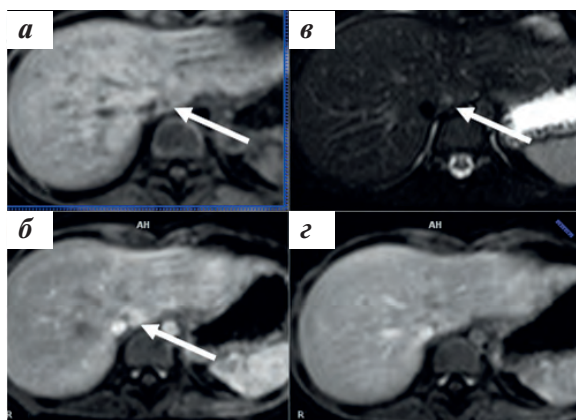


Рис. 2. МРТ ОБП с контрастным усилением препаратом гадолиамид: а, б – T1- и T2-взвешенные изображения, в первом сегменте печени участок минимально измененного MR-сигнала размером до 6 мм: пониженного (а), повышенного (б) – указаны стрелками; в – T1-взвешенное изображение, артериальная фаза, очаг в первом сегменте размером до 10 мм активно равномерно коптит контраст; г – T1-взвешенное изображение, паренхиматозная фаза, очаг не дифференцируется

Fig. 2. MRI of abdominal organs with contrast enhancement with gadolinamide: а, б – T1- and T2-weighted images, in the first segment of the liver there is a section of a minimally altered MR-signal up to 6 mm in size: reduced (а), increased (б) are indicated by arrows; в – T1-weighted image, arterial phase, the focus in the first segment up to 10 mm in size actively accumulates contrast evenly; г – T1-weighted image, parenchymal phase, the focus is not differentiated

Обсуждение

ФНГ печени рассматривается как неспецифическая гиперпластическая реакция, обусловленная аномалией сосудов печени, и не является истинным опухолевым процессом. ФНГ представляет собой хорошо отграниченное образование без капсулы, состоящее из нормальных гепатоцитов, снабженных крупными артериями и окруженных фиброзной стромой с желчными протоками. Центально расположенный звездчатый «рубец» является характерным признаком ФНГ и представлен неправильно сформированными сосудистыми структурами, включая крупные артерии в отсутствие порталных вен [9, 10].

ФНГ редко встречается у детей, заболеваемость составляет приблизительно 2,25:1 млн [7, 11]. Однако в последние десятилетия у детей после лечения ЗНО, особенно перенесших лечение по поводу НБ, ФНГ стала регистрироваться чаще [7, 12].

Этиология ФНГ неясна, а ее патогенез плохо изучен. Постулируется, что вызванные ХТ нарушения кровообращения в печени, такие как синдром синусоидальной обструкции (СОС), могут привести к развитию ФНГ [13]. СОС характеризуется обструкцией синусоидов, не связанной с тромбозом, которая может распространяться на центральные вены. Химиопрепараты, в частности алкилирующие агенты, вызывают повреждение синусоидов с последующей их обструкцией, что приводит к нарушению кровообращения в печени [14]. Другим важным этиологическим фактором рассматривается ЛТ, вовлекающая печень [10].

В литературе представлено описание как отдельных клинических случаев развития ФНГ, так и небольших серий клинических наблюдений.

Исследователи из онкологического института Гюстав Русси (Gustave Roussy Institute, Франция) на основании ретроспективного анализа 14 пациентов (9 – НБ, 3 – герминогенная опухоль, 1 – медуллобластома, 1 – саркома Юинга) за период с 1991 по 2001 г. продемонстрировали, что ежегодная частота встречаемости ФНГ у детей, ранее получавших ХТ, составляет 0,45 % [7]. Средний интервал от момента постановки диагноза ЗНО и обнаружения ФНГ составил 8,5 года (диапазон – 4–21 год).

У описанных нами больных развитие ФНГ как позднего осложнения терапии НБ отмечено в несколько более ранние сроки – через 3 и 5 лет от момента постановки диагноза [7]. Таким образом, с улучшением результатов лечения пациентов с НБ группы высокого риска при длительном динамическом наблюдении мы ожидаем увеличения числа поздних осложнений, в том числе ФНГ, что требует большей осведомленности врачей-детских онкологов, педиатров и врачей других специальностей о данной проблеме.

По данным литературы, наиболее часто ФНГ выявляется у лиц женского пола. В нашем случае обе заболевшие – девочки [7, 15].

Одним из факторов риска, предрасполагающих к развитию ФНГ, исследователи выделили приме-

нение алкилирующих агентов из-за риска развития СОС. Так, у 10 пациентов применялся бусульфан, у 9 — мелфалан и у 13 — циклофосфамид [7]. Следует отметить, что риск развития ФНГ у пациентов, получавших противоопухолевую терапию, включающую высокодозную терапию и ауто-ТГСК, выше по сравнению с группами больных, у которых ауто-ТГСК не выполнялась. Убедительные доказательства, подтверждающие данный постулат, были получены при анализе отдаленных результатов лечения пациентов с НБ группы высокого риска в рамках рандомизированного исследования NB-97 Немецкой группы по лечению НБ [16]. В рамках данного протокола пациенты рандомизировались на проведение метрономной терапии после стандартной индукционной терапии или на высокодозную терапию и последующую ауто-ТГСК (режим кондиционирования — карбоплатин, мелфалан, этопозид). Частота развития ФНГ составила 6 % и 1 % в группе высокодозной и метрономной терапии соответственно при медиане наблюдения 13 лет. В другом исследовании, оценивающем отдаленные последствия терапии НБ группы высокого риска, ФНГ была диагностирована у 3,3 % (2/61) пациентов при медиане наблюдения 5,4 года, при этом обоим пациентам проводилось облучение брюшной полости с захватом печени [17]. В ряде работ описана значительно более высокая частота встречаемости ФНГ у больных с НБ, наблюдающихся более 5 лет от момента постановки диагноза, достигающая до 15 % в подгруппах, получавших ПХТ [18].

В описанных нами 2 клинических случаях пациентам проводилась интенсивная мультимодальная терапия, включающая ауто-ТГСК. На этапе индукционной терапии использовались ифосфамид, являющийся структурным аналогом циклофосфамида (случай № 1) и циклофосфамид, ифосфамид (случай № 2). На этапе высокодозной ХТ в обоих случаях применялся мелфалан, в качестве 2-го препарата в режимах кондиционирования использовался в 1 случае треосульфан, в другом — бусульфан. Следует отметить, что ЛТ ни одному из описанных нами больных не проводилась.

Клиническая картина у пациентов с ФНГ характеризуется бессимптомным течением, чаще всего обнаруживается случайно. В 30 % случаев больные жалуются на боли в животе [10].

В описанных нами клинических случаях изменения печени были выявлены случайно при проведении динамического обследования по поводу НБ.

К визуализационным методам обследования при ФНГ относятся УЗИ, КТ, МРТ ОБП. Признаки, выявляемые при различных неинвазивных методах исследования, определяются особенностями строения и кровоснабжения опухоли. Современные диагностические возможности в большинстве наблюдений позволяют установить верный диагноз и дифференцировать ФНГ и другие гиперваскулярные опухоли (гепатоцеллюлярный рак, аденома, метастазы).

Эхогенность ФНГ и центрального рубца варьирует и может вызывать затруднения при УЗИ. Иногда ФНГ может легко визуализироваться в виде четко отграниченного изоэхогенного образования на фоне неизменной паренхимы печени. Образование может иметь центральный рубец и оттеснять прилегающие сосуды при доплеровском сканировании.

При осмотре в режиме серой шкалы ФНГ не имеет специфических характеристик, однако следует остановиться на некоторых особенностях визуализации этого образования. Как правило, границы его четко очерчены и более 60 % очагов имеют гипоехогенный характер по сравнению с незатронутой паренхимой печени, но могут встречаться также изоэхогенные или слегка гиперэхогенные очаги. Следует подчеркнуть, что оценка степени эхогенности зависит от состояния окружающей паренхимы, и при ее изменениях по типу стеатоза или фиброза очаг ФНГ будет выглядеть более гипоехогенным. В случае изоэхогенного образования наличие патологического очага можно заподозрить при смещении и деформации окружающих его структур, чаще всего по изменению сосудистого рисунка печени. Компрессионный эффект массивного очага ФНГ также может быть выражен в появлении гипоехогенного гало по периферии. Безусловно, важным признаком принято считать наличие «центрального рубца», в котором проходит питающая артерия, но, судя по последним литературным данным, обнаружить его удается не более чем в 20 % наблюдений в виде центрально или периферически расположенной отграниченной зоны измененной повышенной или пониженной эхогенности [19].

Режим цветового доплера может картировать множественные артерии, радиально расходящиеся в виде «спиц колеса» или «ветвей дерева» от центрального питающего сосуда. Диастолическая составляющая внутриочагового артериального кровотока хорошо выражена, индекс резистентности, как правило, не превышает 0,5, что свидетельствует о доброкачественном характере образования.

Центральную питающую артерию удастся визуализировать в 75 % случаев в виде aberrантного извитого сосуда, отходящего от одной из сегментарных ветвей собственной печеночной артерии.

Необходимо подчеркнуть, что диагностическая значимость стандартного УЗИ при ФНГ лимитирована и не может служить достоверным обоснованием окончательного диагноза.

Существенно повысить диагностическую значимость сонографии при ФНГ может исследование с внутривенным контрастным усилением. В артериальную фазу можно наблюдать центрифугальный характер контрастирования. Однако необходимо отметить, что подобный паттерн заполнения контрастом присущ очагам диаметром до 30 мм и может отсутствовать при образованиях большого диаметра. Контрастирование питающей артерии и ее радиально расположенных ветвей наблюдается, по данным

ряда авторов, соответственно в 20 % и 40–90 %, причем независимо от объема поражения. В портальную и позднюю венозную фазы ФНГ изо- или немного гиперконтрастна интактной паренхиме, при том, что зона центрального рубца в эти фазы имеет гипоконтрастный характер в 20–30 % случаев.

Чувствительность и специфичность УЗИ с контрастным усилением составляют 83 % и 98 % соответственно, что позволяет использовать этот метод как при установлении первичного диагноза, так и в процессе динамического наблюдения [20, 21].

Для диагностики ФНГ необходимо использование КТ ОБП с многофазным сканированием, включающим бесконтрастное исследование, артериальную фазу (задержка 25–35 с), портальную венозную фазу (задержка 60–70 с), отсроченную фазу (задержка 5–10 мин). На бесконтрастной серии изображений образование обычно имеет гипо- или изоинтенсивную плотность. Гиподенсивный центральный рубец встречается в 60 % случаев образований с размерами более > 3 см в диаметре. ФНГ характеризуется выраженным артериальным контрастным усилением, за исключением зоны центрального рубца, сохраняющей гиподенсивную плотность. В портальной венозной фазе образование становится гипо-/изоинтенсивным по отношению к паренхиме печени. Фиброзный рубец демонстрирует отсроченное накопление контраста в 80 % случаев [22].

МРТ считается лучшим неинвазивным методом диагностики ФНГ в настоящее время, чувствительность и специфичность которого составляют 70 % и 98 % соответственно [23]. На T1-взвешенных изо-

бражениях ФНГ имеет изо- или умеренно гипоинтенсивный сигнал и гипоинтенсивный центральный рубец в 50–75 % наблюдений. На T2-взвешенных изображениях ФНГ изо- или несколько гиперинтенсивна, а центральный рубец – гиперинтенсивен [24]. При контрастном исследовании с использованием гепатоспецифического контрастного вещества гадооксетовой кислоты отмечается раннее артериальное контрастное усиление, сохраняющееся в отсроченных фазах в большей степени, чем неизменная паренхима печени, за счет присутствия нормальных гепатоцитов и атипичных желчных канальцев [25].

Однако необходимо учитывать ограниченную доступность выполнения МРТ ОБП с использованием гепатоспецифического контрастного вещества гадооксетовой кислоты на территории России и наличие строгих показаний для использования в детской практике.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, широко используется для определения распространенности процесса у пациентов с НБ [26, 27]. К сожалению, физиологическое накопление РФП в печени затрудняет возможность подтвердить или опровергнуть наличие метастатического поражения печени у больных с НБ [28]. Безусловно, наличие высокоинтенсивного диффузного или хорошо определяемого очагового накопления ^{123}I -МЙБГ в печени на планарных сцинтиграммах и/или ОФЭКТ/КТ свидетельствует о метастатическом поражении (рис. 3). Однако в тех случаях, когда размер определяемого очага в печени по данным КТ или МРТ не превышает 1–1,5 см, подтвердить его

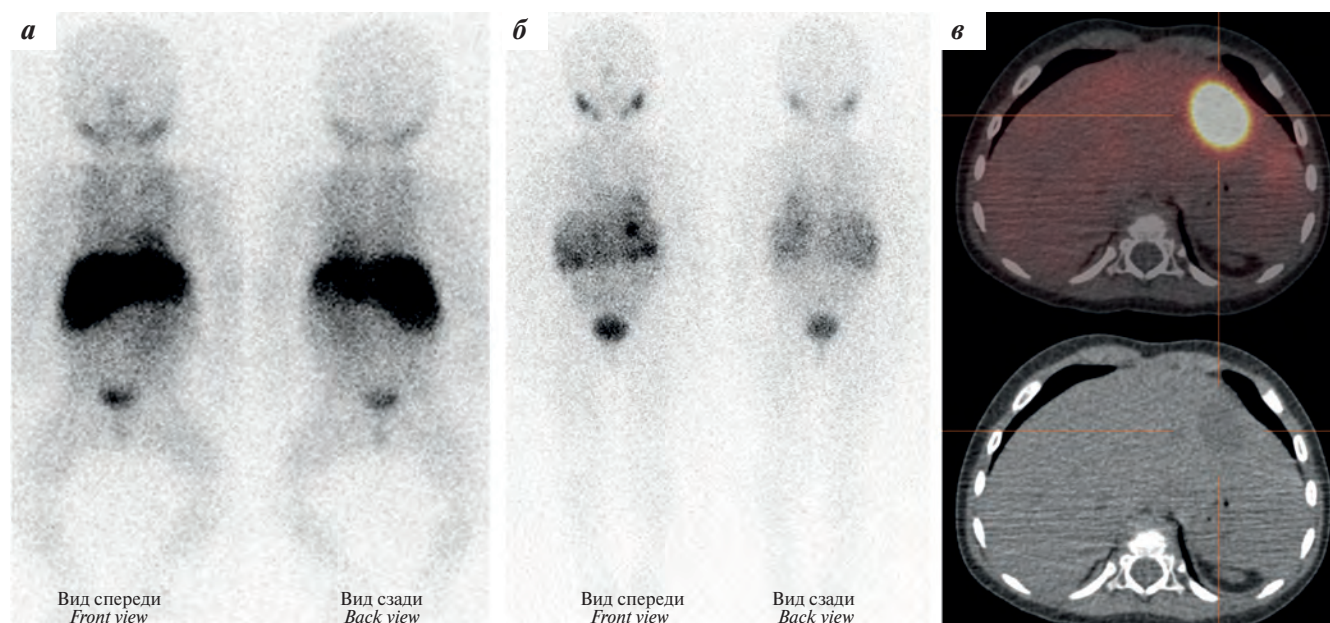


Рис. 3. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ: а, б – планарные сцинтиграммы; в – ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения и КТ. а – выраженное, диффузное накопление в печени соответствует mts поражению; б, в – очаговое накопление в печени соответствует mts поражению и в этом случае хорошо визуализируется как на планарных сцинтиграммах (б), так и на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях (в), и соответствует накоплению РФП в гиподенсивном очаге левой доли печени по данным КТ

Fig. 3. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG: а, б – planar scintigrams; в – SPECT/CT-combined images and CT. а – pronounced, diffuse accumulation in the liver corresponds to mts lesion; б, в – focal accumulation in the liver corresponds to mts lesion and in this case it is well visualized both on planar scintigrams (б) and on SPECT/CT-combined images (в), and corresponds to the accumulation of the radiopharmaceutical

метастатическую природу с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ практически невозможно. Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ также не будет иметь большого значения по той причине, что накопление ^{123}I -МЙБГ в печени на ОФЭКТ/КТ-изображениях в норме определяется как диффузно-неравномерное с более выраженным накоплением в левой доле (рис. 4) [29]. Дополнительно, наличие ложноположительного результата (пусть и в единичном случае), вызванного неспецифическим накоплением ^{123}I -МЙБГ при ФНГ печени, не повышает диагностическую значимость метода в оценке специфического поражения печени [30]. Поэтому для подтверждения/исключения метастатического поражения печени у пациентов с НБ в тех случаях, когда остаются сомнения после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, необходима корреляция с другими методами исследования.

Благоприятное течение ФНГ, низкий риск осложнений, отсутствие предрасположенности к малигнизации определяют консервативную тактику ведения пациентов. К показаниям для проведения операции можно отнести выраженные симптомы (боль), рост образования и большие его размеры, а также сомнительные данные лучевых методов диагностики и биопсии, т. е. наличие факторов, при которых нель-

зя уверенно исключить злокачественный характер образования печени [10].

В представленных нами клинических случаях не были отмечены появление клинической симптоматики и рост образований при динамическом наблюдении.

Выводы

Таким образом, описанные клинические случаи демонстрируют достаточно редкое позднее осложнение при комплексной терапии НБ группы высокого риска, проявляющееся развитием ФНГ.

Выявление очаговых изменений в печени у пациентов, перенесших терапию по поводу НБ, диктует необходимость проведения дифференциального диагноза для исключения прогрессии/рецидива заболевания. УЗИ и МРТ ОБП являются визуализационными методами выбора при диагностике ФНГ и динамическом наблюдении за изменениями в печени.

Биопсия показана при сложностях в постановке диагноза.

Тактика ведения пациентов с отсутствием симптомов — динамическое наблюдение. Хирургическое лечение показано при прогрессии заболевания или появлении клинической симптоматики.

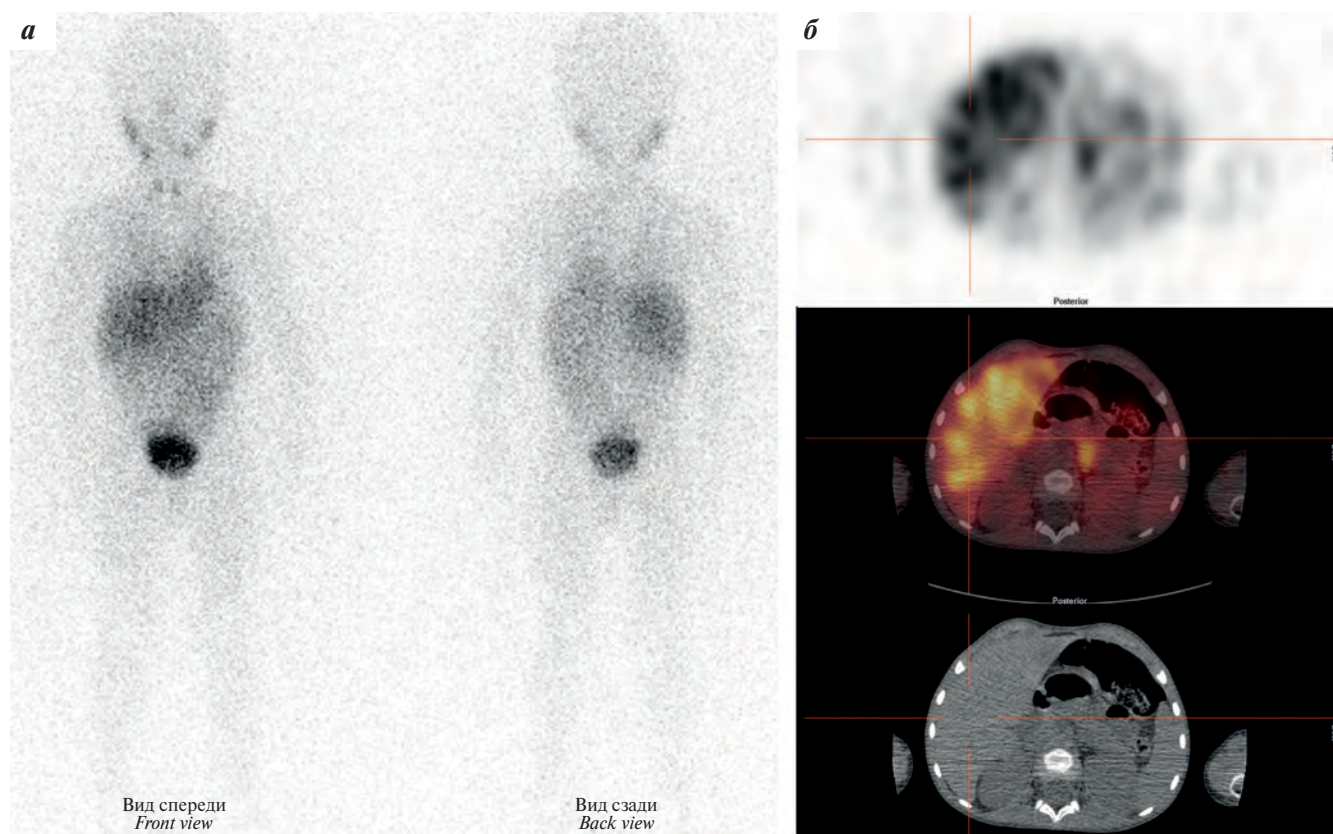


Рис. 4. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ: а — планарные сцинтиграммы, визуализируется физиологическое распределение РФП, включая равномерное физиологически повышенное накопление в печени; б — ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения, визуализируется диффузно-неравномерное, физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в печени

Fig. 4. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG: а — planar scintigrams, the physiological distribution of the radiopharmaceutical is visualized, including uniform physiologically increased accumulation in the liver; б — SPECT/CT-combined images, in the liver is visualized diffuse-uneven, physiological accumulation of ^{123}I -MIBG

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.
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., Weiss W.A. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., Swift P., Shimada H., Black C.T., Brodeur G.M., Gerbing R.B., Reynolds C.P. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165–73. doi: 10.1056/NEJM199910143411601.
- Laino M.E., Monti S., Klimstra D.S., Tang L.H., Mannelli L. Treatment-related Focal Nodular Hyperplasia Mimicking Liver Metastases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(2):138–9. doi: 10.1097/MPH.00000000000001362.
- Bouyn C.I., Leclerc J., Raimondo G., Le Pointe H.D., Couanet D., Valteau-Couanet D., Hartmann O. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97:3107–13. doi: 10.1002/cncr.11452.
- Kumagai H., Masuda T., Oikawa H., Endo K., Takano T. Focal nodular hyperplasia of the liver: direct evidence of circulatory disturbances. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1344–7. PMID: 11129233.
- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983–93. PMID: 7657307.
- Franchi-Abella S., Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013:215064. doi: 10.1155/2013/215064.
- Stocker J.T., Kamal G.I. Focal nodular hyperplasia of the liver: a study of 21 pediatric cases. *Cancer* 1981;48(2):336–45. PMID: 7237404.
- Pillon M., Carucci N.S., Mainardi C., Carraro E., Zuliani M., Chemello L., Calore E., Tumino M., Varotto S., Toffolutti T., Destro R., Gazzola M. V., Alaggio R., Basso G., Messina C. Focal nodular hyperplasia of the liver: an emerging complication of hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(3):414–9. doi: 10.1038/bmt.2014.276.
- Joyner B.L., Goyal R.K., Newman B., Levin T.L. Focal nodular hyperplasia of the liver: a sequela of tumor therapy. *Pediatr Radiol* 2005;35(12):1234–9. doi: 10.1007/s00247-005-1558-8.
- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):332–46. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.
- Masetti R., Colecchia A., Rondelli R., Martoni A., Vendemini F., Biagi C., Prete A., Festi D., Lima M., Pession A. Benign hepatic nodular lesions after treatment for childhood cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(2):151–5. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826f7660.
- Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Simon T. Long-term outcomes 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.
- Elzembely M.M., Dahlberg A.E., Pinto N., Leger K.J., Chow E.J., Park J.R., Carpenter P.A., Baker K.S. Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(1):e27421. doi: 10.1002/pbc.27421.
- Benz-Bohm G., Hero B., Gossmann A., Simon T., Körber F., Berthold F. Focal nodular hyperplasia of the liver in long-term survivors of neuroblastoma: how much diagnostic imaging is necessary? *Eur J Radiol* 2010;74(3):e1–5. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.011.
- Bartolotta T.V., Midiri M., Scialpi M., Sciarino E., Galia M., Lagalla R. Focal nodular hyperplasia in normal and fatty liver: a qualitative and quantitative evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14:583–91. doi: 10.1007/s00330-003-2089-z.
- Wang W., Chen L.D., Lu M.D., Liu G.J., Shen S.L., Xu Z.F., Xie X.Y., Wang Y., Zhou L.Y. Contrast-enhanced ultrasound features of histologically proven focal nodular hyperplasia: diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2013;23(9):2546–54. doi: 10.1007/s00330-013-2849-3.
- Dill-Mackay M.J., Burns P.N., Khalili K., Wilson S.R. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiology* 2002;222: 1:95–102. doi: 10.1148/radiol.2221010092.
- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Focal liver lesions, detection, characterization, ablation. Springer Verlag, 2005. ISBN: 3540644644.
- Li A.-J., Zhou W.P., Wu M.C. Diagnosis and treatment of hepatic focal nodular hyperplasia: report of 114 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chinese J Surg)* 2006;44(5):321–3. PMID: 16635391.
- Mortele K.J., Praet M., Van Vlierberghe H., Kunnen M., Ros P.R. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2000;175(3):687–92. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750687.
- Seale M.K., Catalano O.A., Saini S., Hahn P.F., Sahani D.V. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America* 2009;29(6):1725–48. doi: 10.1148/rg.296095515.
- Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016;36(1):258–78. doi: 10.1148/rg.2016150099.
- Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., Heiba S., Serafini A., Tumeh S., Khutoryansky N., Jacobson A.F. (123) I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):784–90. doi: 10.1002/pbc.21932.
- Nakajo M., Shapiro B., Copp J., Kalff V., Gross M.D., Sisson J.C., Beierwaltes W.H. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131] iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983;24(8):672–82. PMID: 6135764.
- Jacobsson H., Hellström P.M., Kogner P., Larsson S.A. Different concentrations of I-123 MIBG and In-111 pentetate in the two main liver lobes in children: persisting regional functional differences after birth? *Clin Nucl Med* 2007;32(1):24–8. doi: 10.1097/01.rlu.0000249592.95945.e4.
- Kulatunge C.R., Son H. False-positive 123I-MIBG scintigraphy due to multiple focal nodular hyperplasia. *Clin Nucl Med* 2013;38(12):976–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000000234.

Статья поступила в редакцию: 25.03.2019. Принята в печать: 10.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 25.03.2019. Accepted for publication: 10.04.2019.

Отчет о проведении Первого международного конгресса по редким опухолям «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения»

А.М. Сулейманова¹, Д.Ю. Качанов²

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Report on the First International Congress on Rare Tumors “Rare Tumors. Fundamental and Clinical Achievements”

A.M. Suleymanova¹, D.Yu. Kachanov²

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, 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

28 февраля — 2 марта 2019 г. состоялся Первый международный конгресс по редким опухолям «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения». На мероприятии присутствовали более 800 ведущих российских и зарубежных специалистов. Его целью стало обсуждение современных подходов к диагностике и лечению редких опухолей различной локализации, вопросов развития исследовательской деятельности в отношении данной группы заболеваний. Российские и зарубежные эксперты представили как результаты лечения отдельных нозологических форм, так и современную стратегию оптимизации терапии редких опухолей в Российской Федерации и зарубежных странах, в частности в Европе.

Программа конференции включала в себя сессии, посвященные вопросам лечения и диагностики сарком мягких тканей, опухолей костей, меланомы и других опухолей кожи, редких опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), урогенитального тракта, опухолей торакальной локализации, центральной нервной системы (ЦНС), а также редких опухолей половой системы.

В первый день конгресса состоялась церемония открытия, после чего стартовала сессия, посвященная вопросам лечения сарком мягких тканей и костей. Свой доклад представил профессор Paolo Casali (Италия), обозначив основные направления исследований в отношении группы пациентов с саркомами различной локализации на территории Европейского союза. В рамках данной сессии обсуждались вопросы иммунотерапии сарком мягких тканей, генетики редких мезенхимальных опухолей, частные вопросы, посвященные светлоклеточной саркоме, первичным саркомам сердца, эпителиоидной саркоме, ангиосаркоме, а также современные возможности таргетной терапии гастроинтестинальных опухолей. Следу-

ющая сессия в рамках первого дня конгресса была посвящена вопросам диагностики и терапии редких форм меланомы и опухолей кожи. Со вступительным словом выступил профессор Л.В. Демидов (Москва), который охарактеризовал основные проблемы ведения пациентов с данной нозологией в современном мире.

Второй день конгресса включал в себя сессии, посвященные вопросам редких опухолей урогенитального тракта и половой системы. В его завершении состоялась секция по редким опухолям ЦНС, на которой обсуждались вопросы молекулярной генетики и таргетной терапии первичных опухолей ЦНС. По окончании сессии президент Европейской ассоциации нейроонкологов (European Association of Neuro-Oncology, EANO) Мартин Ван ден Бент (Нидерланды) рассказал об основных направлениях проекта Rare Cancer in Europe.

Третий день конгресса стартовал с обсуждения редких опухолей ЖКТ. Большой интерес представляла сессия, посвященная орфанным опухолям головы и шеи, которая прошла под председательством академика РАН Е.Л. Чойнзонова, профессоров А.П. Полякова и А.М. Мудунова. В рамках сессии были представлены современные проблемы оказания специализированной помощи пациентам с орфанными опухолями головы и шеи, освещены частные вопросы диагностики и лечения эстезионейробластомы, синоназального недифференцированного рака, параганглиомы, NUT-карциномы области головы и шеи и др.

Завершающая сессия третьего дня сфокусировалась на оказании специализированной помощи пациентам с редкими опухолями торакальной локализации. Большое количество сообщений в рамках данной сессии было посвящено опухолям тимуса. Кроме это-

го, профессор М.Д. Тер-Ованесов в своем докладе обратил внимание на такую группу заболеваний, как саркомы легких с акцентом на их морфологические типы и особенности терапии. Профессор В.Г. Пищик рассказал о собственном опыте в отношении воспалительных псевдоопухолей торакальной локализации, подчеркнув необходимость проведения дифференциального диагноза между воспалительными миофибробластическими опухолями и IgG4-ассоциированными заболеваниями легких, которые исторически рассматриваются в структуре воспалительных псевдоопухолей, но являются отдельными

нозологическими единицами и требуют различных подходов к терапии.

Следует отметить, что несмотря на то, что в рамках конгресса обсуждалось лечение взрослых пациентов с редкими опухолями, продемонстрированные данные бесспорно представляют значительный интерес и для врачей-детских онкологов-гематологов. Связано это, в первую очередь, с отсутствием для большинства редких опухолей «взрослого» типа, развивающихся у детей и подростков, стандартов терапии и необходимостью экстраполировать опыт, накопленный во взрослой практике, на педиатрическую популяцию.

РЖДГО 

Подписка на журнал для стран СНГ

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

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

- www.ppressa-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.

Л.А. Дурнов: на пути к 90-летию со дня рождения

Лев Абрамович Дурнов родился 21 декабря 1931 г. в Москве. Отец — Абрам Львович Дурнов (1905–1984), известный инженер-химик, лауреат Сталинской премии. Мать — Бася Ароновна Дурнова (1906–1987), главный врач поликлиники. Супруга — Валентина Григорьевна Дурнова (родилась в 1937 г.). В 1948 г. Л.А. Дурнов поступил в 3-й Московский медицинский институт, который в 1949 г. был переведен в Рязань. В 1950 г.



Л.А. Дурнов (1931–2005)

Л.А. Дурнов возвращается в столицу и в 1956 г. оканчивает 2-й Московский медицинский институт (МОЛМИ) им. И.В. Сталина. В 1958 г. он поступил в заочную аспирантуру по педиатрии 2-го МОЛМИ. По окончании института работал в сельской районной больнице села Ульяново Калужской области (1956–1959). Далее работал в 1-й Детской клинической больнице Москвы (ныне Морозовской) — сначала ординатором, а с 1962 г. заведующим хирургическим отделением. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение микросфероцитарной анемии у детей».

В январе 1962 г. организовал и возглавил первое в СССР детское онкологическое отделение, которое расположилось на базе Морозовской больницы. В 1965 г. отделение вошло в Институт экспериментальной и клинической онкологии (ИЭиКО АМН СССР), в настоящее время — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Лев Абрамович был приглашен на должность руководителя отделения лично Н.Н. Блохиным.

В 1966 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Лечение опухоли Вильмса у детей», в 1968 г. получил звание профессора. В 1976 г. на новой территории ОНЦ АМН СССР были организованы 2 клинических отделения: онкологическое (руководитель — профессор Л.А. Дурнов) и гематологическое (руководитель — профессор Л.А. Махонина), а также поликлиническое отделение с приемно-смотровыми боксами (руководитель — к.м.н. Л.Г. Рязанова), впоследствии — отдел детской онкологии, который возглавил Л.А. Дурнов. В 1989 г. на базе отделений (отдела детской онкологии) был организован Институт детской онкологии и гематологии, руководителем которого стал Л.А. Дурнов. В 1990 г. Лев Абрамович организовал и возглавил кафедру детской онкологии в Российской медицинской академии последиplomного образования, ныне — РМАНПО.

Основное направление деятельности Л.А. Дурнова — разработка методов диагностики и лечения опухолей у детей. Многие исследования проводились им впервые, так как организация первого отделения совпала с организацией учреждения такого профиля за рубежом. Лев Абрамович занимался активной хирургической деятельностью. Будучи сначала главным детским онкологом Москвы, а затем главным детским онкологом Минздрава СССР, а впоследствии и Минздрава России, он проводил большую работу по организации онкологической помощи детям. Сейчас в странах СНГ

отделения детской онкологии возглавляют ученики Л.А. Дурнова.

Лев Абрамович — автор свыше 600 научных работ, в том числе 35 монографий, в которых отражены проблемы детской онкологии. Ему принадлежит большое число научно-популярных публикаций в периодике на различные темы медицины.

Наиболее значимые монографии: 2 издания учебника «Детская онкология» (1997 г., 2002 г.), «Руководство по детской онкологии» (2002 г.), а также монографии по лечению различных опухолей у детей. В 1991 г. Л.А. Дурнов основал журнал «Детская онкология» и стал его главным редактором.

Под руководством Л.А. Дурнова были защищены 80 кандидатских и 20 докторских диссертаций. В 1994 г. Лев Абрамович стал членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, а в 1998 г. — ее действительным членом.

Лев Абрамович был академиком Академии международной информации (1995 г.), Ереванской академии хирургии (1998 г.), председателем проблемной комиссии по детской онкологии при РАМН (1970 г.), президентом Детского противоракового фонда (1985 г.), являлся председателем проблемной комиссии стран СЭВ по детской онкологии (1970–1987 гг.), членом Комитета по раку у детей при ВОЗ (1971–1973 гг.), членом правления Всесоюзного детского фонда (1987–1991 гг.).

Л.А. Дурнов — заслуженный деятель науки РФ (1974 г.), лауреат Государственной премии РФ (1999 г.), а также премии «Призвание».

В память о Лье Абрамовиче 15 ноября 2019 г. пройдут первые «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова» (подробная информация представлена в рубрике «Наше сообщество — деятельность НОДГО»).

#НОДГО2019

25–27 апреля 2019 г. в Сочи состоялся X Конгресс НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации», который собрал около 650 делегатов из России и стран СНГ. Форум стал очередной вехой в развитии детской гематологии-онкологии: в его рамках состоялось обсуждение актуальных тем в организации медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями, клинических рекомендаций и ряда других важных тем.

В этом году на #НОДГО2019 прозвучало более 250 устных докладов, в конкурсной части участвовал 71 постер, что стало максимальным значением за все время проведения мероприятий НОДГО. Это показывает высокий потенциал нашей совместной работы.

Традиционно состоялось вручение премий НОДГО «За верность профессии!» и за «Лучший постерный доклад».

Одним из наиболее значимых событий стало объединение врачей-детских онкологов и гематологов

России под флагом единой организации — Российского альянса детских гематологов и онкологов.



Члены правления нового Общества — слева направо: С.Р. Варфоломеева, В.Г. Поляков, А.Г. Румянцев, Б.В. Афанасьев

Board members of the new Society — from left to right: S.R. Varfolomeeva, V.G. Polyakov, A.G. Rumyantsev, B.V. Afanasyev



С материалами Конгресса #НОДГО2019 вы можете ознакомиться на сайте www.nodgo.org/meeting2019

Третья встреча ЕвРАДО в Минске

13–14 мая 2019 г. в Минске (Беларусь) состоялась Третья встреча Евразийского альянса в детской онкологии (ЕвРАДО). В ней приняли участие делегаты из 12 стран Евразии (СНГ).

Основной темой встречи стало обсуждение организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Евразии в рамках 5 ключевых

направлений (рабочих групп ЕвРАДО): исследования, образование, организация здравоохранения, практические аспекты медицинской помощи и сестринское дело.

Следующая встреча состоится в октябре 2019 г. в Узбекистане.



Участники Третьей встречи ЕвРАДО в Минске
Participants of the 3rd EurADO meeting in Minsk

Президент НОДГО был удостоен Ордена «За заслуги перед Отечеством»

Президент НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России академик РАН А.Г. Румянцев был удостоен Ордена «За заслуги перед Отечеством» IV степени. Президент России В.В. Путин вручил орден 23 мая 2019 г.

Данное событие стало фактическим признанием успехов детской гематологии-онкологии в России на государственном уровне. Этот успех тесно связан с именем Александра Григорьевича Румянцева.



На вручении ордена (фото с сайта kremlin.ru)

At the presentation of the order (photo from kremlin.ru)

Эмболизационный форум «Сфера»

13–15 июня 2019 г. в Белгороде состоялся форум «Сфера» по вопросам эмболизации. В рамках мероприятия были проведены мастер-классы по онкоэмболизации опухолей различной локализации. В рамках секции по онкологии в докладах Т.Л. Ушаковой и И.А. Трофимова был представлен опыт проведения 726 эндоваскулярных вмешательств — селективная

интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Введение в практику органосохраняющего лечения в формате локальной химиотерапии (СИАХТ и интравитреальной химиотерапии) позволило с 2014 г. отказаться от внешнего облучения и сократить количество энуклеаций с 40 до 15 %.

V Международный онкологический форум «Белые ночи – 2019»

20–23 июня 2019 г. в Санкт-Петербурге состоялся V Международный онкологический форум «Белые ночи – 2019». Традиционно в научную программу форума были включены доклады и сессии по дет-

ской онкологии. В рамках сессий была представлена информация по новым технологиям в лечении солидных злокачественных новообразований и лейкозов.

Научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова»

15 ноября 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина состоится Научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова» (мероприятие аккредитовано в системе НМО). В его рамках будет вручена ежегодная премия ученым в области детской онкологии «Дарящим надежду. Премия Л.А. Дурнова».



Л.А. Дурнов
L.A. Durnov

Для принятия участия в семинаре:

1. Необходимо представить научную работу в виде статьи по теме диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями для публикации в «Российском журнале детской онкологии и гематологии» (РЖДГиО) в срок до 15 октября 2019 г. Статья должна представлять собой оригинальную научную работу и не публиковаться ранее. Ее необходимо загрузить через сайт РЖДГиО: <http://journal.nodgo.org/>, а также дополнительно приложить материал по электронной почте: info@nodgo.org с пометкой «Премия Л.А. Дурнова».
2. Жюри премии огласит результаты 1 ноября 2019 г.
3. В случае победы необходимо приехать в Москву на вручение премии 15 ноября 2019 г.
4. Предполагается вручение денежных премий.
5. К участию в семинаре приглашаются специалисты из России и стран СНГ.

IV Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НОДГО объявляют о проведении IV Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей (далее — Школа), которая состоится 29–30 ноября 2019 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Планируется аккредитация мероприятия в системе НМО.

Научная программа Школы будет посвящена обсуждению аспектов диагностики и лечения эмбриональных солидных опухолей у детей по следующим нозологиям:

- нейробластома (лечение нейробластомы группы низкого риска, жизнеугрожающие симптомы);
- нефробластома и редкие опухоли почек у детей.

К участию в Школе приглашаются специалисты, принимающие участие в лечении детей с эмбриональными злокачественными новообразованиями.

Организаторы Школы предоставляют тревел-гранты на проезд и проживание для участников мероприятия. Для этого необходимо до 15 октября 2019 г. представить клинический случай в виде публикации на страницах «Российского журнала детской гематологии и онкологии» (см. правила оформления статей на сайте <https://journal.nodgo.org/>). Гранты будут предоставлены авторам лучших клинических случаев, отобранных конкурсной комиссией.

Вопросы по подготовке материала вы можете задать ответственному секретарю РЖДГиО Т.В. Шаманской (напишите письмо на адрес: info@nodgo.org с пометкой «Тревел-грант на Школу—2019»).



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям 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

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 о препарате и безопасности его применения содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата АМБИЗОМ® (AmBisome®)).

Регистрационный номер: ЛП-003614 Торговое наименование: Амбизом® Международное непатентованное или группировочное наименование: амфотерицин В липосомальный Лекарственная форма: порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий. Показания к применению: Амбизом показан к применению у взрослых и детей от 1 месяца до 18 лет по следующим показаниям: Системные грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами возбудителей, такие как криптококк, североамериканский бластомицоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикозы, а также некоторые случаи американского лейшманиоза кожи и слизистых. Эмпирическая терапия у пациентов с предполагаемой 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: Препарат Амбизом следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза превышает потенциальные риски для матери и плода Период грудного вскармливания: 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 для определения потенциальной гиперчувствительности к препарату Амбизом и перед тем, как продолжить введение его полной дозы, рекомендуется медленно в течение 10 минут ввести пациенту тестовую дозу (1 мг/кг массы тела) с последующим наблюдением за состоянием пациента в течение 30 минут. Препарат Амбизом необходимо вводить внутривенно капельно в течение 30–60 минут. Для доз препарата выше 5 мг/кг/сутки продолжительность внутривенной инфузии должна составлять более 2 часов (см. раздел «Особые указания»). Рекомендуемая концентрация для внутривенной инфузии составляет от 0,20 мг/мл до 2,00 мг/мл амфотерицина В в форме препарата Амбизом. Особые условия хранения восстановленного и разведенного препарата и обращения с ним: Так как препарат Амбизом НЕ совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, его нельзя вводить с помощью инфузионной системы, которую ранее использовали для 0,9 % раствора натрия хлорида, без предварительного промывания раствором декстрозы (5%, 10% или 20%) для инфузии. Если это целесообразно, следует вводить препарат Амбизом через отдельную систему, НЕ СЛЕДУЕТ смешивать препарат Амбизом с другими препаратами или электролитами. Только для однократного использования. Побочное действие: Обзор профиля безопасности Следующие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были зарегистрированы на фоне применения препарата Амбизом в рамках клинических исследований и в пострегистрационном периоде. Частота НЛР определена с учетом объединенных данных клинических исследований с участием 688 пациентов, получавших лечение препаратом Амбизом. Частота НЛР в пострегистрационном периоде неизвестна. Описание отдельных нежелательных реакций Реакции, связанные с инфузией препарата Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями, ожидаемыми во время введения препарата Амбизом, являются лихорадка и озноб/дрожь. 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 (описываемые как артралгия, боль в спине или в костях). У пациентов, получавших 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. Также частота и тяжесть НЛР на фоне применения препарата Амбизом были меньше по сравнению с терапией обычной формой амфотерицина В. Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей У большинства пациентов, получавших внутривенно обычную форму амфотерицина В, отмечалось нефротоксическое действие препарата различной степени выраженности. Нефротоксическое действие препарата Амбизом (увеличение концентрации креатинина сыворотки более чем в 2,0 раза относительно исходного показателя) зарегистрировано примерно в 2 раза реже, чем на фоне применения обычной формы амфотерицина В или липидного комплекса амфотерицина В. 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. Гемодиализ 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 пентамидином) 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. Глюкокортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) и диуретики: одновременное применение кортикостероидов, АКТГ и диуретиков (петлевых и тиазидных) может усиливать выраженность гипокалиемии. Гликозиды наперстянки: индуцированная препаратом Амбизом гипокалиемия может усиливать токсичность наперстянки. Миорелаксанты: индуцированная препаратом Амбизом гипокалиемия может усиливать курареподобный эффект миорелаксантов (например, тубокурарина). Противогрибковые средства: одновременное применение с флуцитозином может повышать токсичность флуцитозина путем возможного усиления его захвата клетками и (или) нарушения его экскреции почками. Противоопухолевые средства: одновременное применение противоопухолевых средств может повышать риск проявления нефротоксичности, развития бронхоспазма и артериальной гипотензии. Сопутствующее применение противоопухолевых средств требует осторожности. Переливания лейкоцитарной массы: случаи проявления острой легочной токсичности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксихолата), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. Рекомендуется соблюдать максимально возможный по продолжительности интервал между введением препарата Амбизом и переливанием лейкоцитарной массы, а также контролировать функцию легких. Особые указания Дозирование препарата Амбизом строго специфично и не может применяться к другим препаратам амфотерицина В. Анафилактические и анафилактоидные реакции Сообщалось об анафилактических и анафилактоидных реакциях во время инфузии препарата Амбизом. Реакции, связанные с инфузией препарата Другие тяжелые связанные с инфузией реакции могут развиваться во время введения препаратов, содержащих амфотерицин В, включая препарат Амбизом. Реакции со стороны почек и мочевыводящих путей Было показано, что препарат Амбизом является значительно менее токсичным, чем обычная лекарственная форма амфотерицина В, особенно, в проявлении нефротоксичности; однако НЛР, в том числе со стороны почек, все же могут развиваться. Нарушения со стороны дыхательной системы Случаи проявления острой легочной недостаточности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксихолата), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. Пациенты с сахарным диабетом Необходимо иметь в виду, что каждый флакон препарата Амбизом содержит приблизительно 900 мг сахарозы. Пациенты, которым требуется проведение процедуры гемодиализа 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-изомальтазная недостаточность. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, т. е. практически 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 управлять транспортными средствами, механизмами Исследования влияния на способность управления автомобилем и работы с механизмами не проводились. Некоторые из нежелательных эффектов препарата Амбизом могут оказывать влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. Форма выпуска Порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий, 50 мг. 50 мг действующего вещества во флаконах прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Flip-off». По 10 флаконов в картонных разделителях и 10 фильтров (5 мкм) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. Условия хранения Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска Отпускают по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения Гилеад Сайенсз Интернешнл Лтд., Великобритания Gilead Sciences International Ltd., UK Flowers Building, Granta Park, Abingdon, Cambridgeshire, CB21 6GT, UK Производитель Выпускающий контроль качества: Гилеад Сайенсз Ирландия ЮС, Ирландия Gilead Sciences Ireland UC, Ireland IDA Business and Technology Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Ireland Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу: ООО «Гилеад Сайенсз Раша» Российская Федерация, 115114, город Москва, ул. Летниковская, дом 2, строение 1 Тел.: +7 (495) 641 18 04 E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

Данный материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.



ООО «Гилеад Сайенсз Раша» Российская Федерация,
115114, город Москва, ул. Летниковская, дом 2, строение 1
Тел.: +7 (495) 641 18 04
E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

131RU19-09/11473