

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 6
Vol. 6
№

4

2019

Издаётся с 2014 года

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

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, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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)

Сагоян Гарик Барисович, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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. Клюковкин
E-mail: vak@nodgo.org
Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
E-mail: tvk@nodgo.org
Корректор В.Д. Морозова
Подписка на журнал
E-mail: podpiska@nodgo.org

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2019. Том 6. № 4. 1—100.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 6
№ 4
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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мякова Наталья Валериевна, д.м.н., заместитель главного врача по 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)

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 Гюнтер, 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, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARIES

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)*

Sagoyan Garik B., *Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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 Novosnaya St., Moscow, Russia, 127055
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: info@nodgo.org

Publisher:
JSC "Graphica",
5 Novosnaya 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. № 4. 1–100.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

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

Vol. 6
№ 4
2019

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ!



Транслокации с участием генов ***NTRK*** могут приводить к синтезу химерных белков и активации онкогенных каскадов внутри клетки¹



Транслокации ***NTRK*** обнаружены при многих типах опухолей, в том числе в **детской онкологии**²

ИНФАНТИЛЬНАЯ ФИБРОСАРКОМА
МЕЗОБЛАСТИЧЕСКАЯ НЕФРОМА
РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ГЛИОБЛАСТОМА



САРКОМА
МЕЛАНОМА
ГЛИОМА



«Рош» открывает возможности **таргетной терапии** опухолей с транслокациями ***NTRK*** в детской онкологии³

Транслокации ***NTRK*** могут быть выявлены при использовании стандартных **методов тестирования** и комплексного геномного профилирования.⁴



Комплексное геномное профилирование Foundation Medicine Inc. обнаруживает все известные онкологически значимые геномные изменения и предоставляет информацию, которая помогает врачам-онкологам принимать обоснованное решение о дальнейшей тактике ведения пациента, включая таргетную терапию.

1. Amatu A, et al. ESMO Open. 2016; 1:e000023. 2. Cocco E, et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2018;15:731–47. 3. NCT02650401. 4. Sigal Detal. Oncotarget. 2018 Nov 9;9(88):35809-35812

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
(Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

**Узнайте о передовых разработках
в борьбе с раком. Напишите нам.**

Актуальная, оперативная, основанная на доказательствах информация о препаратах компании «Рош». Направьте запрос на адрес:

moscow.medinfo@roche.com

RU/FAON/1910/0074

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ	10
--------------------------	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Д.Г. Ахаладзе, Н.Г. Ускова, Г.С. Рабаев, Д.Ю. Качанов, М.В. Телешова, Р.А. Моисеенко, Н.С. Грачёв, С.Р. Варфоломеева</i> Лапароскопический первый этап ALPPS по поводу гепатобластомы у ребенка	12
<i>М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Д.А. Кудлай, А.Ю. Борозинец</i> Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке	19
<i>Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, Д.В. Шевцов, М.А. Рубанский, П.А. Керимов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный, О.А. Кириллова, Е.В. Захарова, О.П. Близиных, Х.И. Жуманиёзов, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева</i> Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России	25
<i>Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, Е.М. Сенчуков, А.Ю. Субора, Е.А. Михайлова, А.А. Гогун, Р.И. Изможжера, К.М. Борокшинова</i> Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска	33
<i>И.В. Пролесковская, Н.Е. Конопля, О.И. Быданов</i> Терапия рецидивов/прогрессии болезни у пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь за 20-летний период: когортное исследование	40
<i>А.М. Строганова, М.В. Рубанская, Г.Ю. Чемерис, С.Л. Дранко, А.И. Карселадзе, Г.Б. Сагоян, А.П. Казанцев</i> Белок CRABP1 как один из возможных факторов прогноза у детей с нейробластомой группы высокого риска	48
<i>Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова, А.К. Гурина, А.А. Быков, А.Л. Нестерчук, К.А. Папаян, В.В. Авраменко, А.Г. Веселов, С.И. Якунин</i> Успешное проведение оперативных вмешательств у пациентов детского возраста с 3-м типом болезни Виллебранда	55

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, К.И. Киргизов</i> Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтрактиниб	62
<i>С.Ш. Узуева, П.А. Жарков</i> Венозные тромбозы в детской онкологии (обзор литературы)	69
<i>Т.В. Рябова, Н.С. Никольская, Е.А. Стефаненко, Н.В. Клипинина, Е.С. Шуткова, А.Е. Хаин</i> Концепт «эмоциональный дистресс» как возможный показатель нарушений адаптации у детей/подростков с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и ухаживающих за ними взрослых	76

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Т.Л. Ушакова, А.С. Волкова, Т.В. Горбунова, О.В. Горовцова, И.С. Долгополов,
Е.В. Михайлова, Т.Р. Панфёрова, И.В. Глеков, В.Г. Поляков*
Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай 83
- Н.А. Струмила, А.С. Краснов, Г.В. Терещенко*
Билатеральная лейомиома надпочечников: редкий случай
и дифференциальная диагностика с точки зрения рентгенолога 93

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

- Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова*
Стандартная процедура проверки назначений противоопухолевых
или иммунобиологических препаратов 97

НАША ИСТОРИЯ

- Валентин Иванович Лебедев 98

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- Научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии.
На пути к 90-летию Л.А. Дурнова» 99
- Обществу больных гемофилией г. Москвы — 30 лет 99
- VI Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии
Северо-Западного федерального округа 100
- IV Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей 100
- Семинары «Дальние регионы» 100

CONTENTS

FROM EDITION 10

ORIGINAL STUDIES

*D.G. Akhaladze, N.G. Uskova, G.S. Rabaev, D.Yu. Kachanov,
M.V. Teleshova, R.A. Moiseenko, N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva*
Laparoscopic first stage of ALPPS for hepatoblastoma in an infant 12

M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, D.A. Kudlay, A.Yu. Borozinets
Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century 19

*G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, D.V. Shevtsov, M.A. Rubanskiy, P.A. Kerimov,
A.M. Suleymanova, R.I. Pimenov, A.S. Temnyy, O.A. Kirillova, E.V. Zakharova,
O.P. Bliznyukov, H.I. Zhumaniyozov, A.P. Kazantsev, S.R. Varfolomeeva*
**Congenital mesoblastic nephroma. Own experience of the Research Institute
of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre
of Oncology, Ministry of Health of Russia 25**

*N.D. Faseeva, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, E.M. Senchurov,
A.Yu. Subora, E.M. Mikhailova, A.A. Gogun, R.I. Izmozherova, K.M. Borokshinova*
Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma 33

I.V. Proleskovskaya, N.E. Konoplya, O.I. Bydanov
**Treatment of relapse/progression of the disease in patients with neuroblastoma
in the Republic of Belarus over a 20-year period: a cohort study 40**

*A.M. Stroganova, M.V. Rubanskaya, G.Yu. Chemeris, S.L. Dranko,
A.I. Karseladze, G.B. Sagoyan, A.P. Kazantsev*
Protein CRABP1 as one of the possible prognosis factors in children with high-risk neuroblastoma 48

*T.A. Andreeva, I.A. Lavrichenko, O.A. Krashenninnikova, A.K. Gurina,
A.A. Bykov, A.L. Nesterchuk, K.A. Papayan, V.V. Avramenko, A.G. Veselov, S.I. Yakunin*
Successful surgical interventions in pediatric patients with type 3 disease of von Willebrand 55

LITERATURE REVIEWS

A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, K.I. Kirgizov
**New approaches in the treatment of solid tumors in children
and adolescents using the targeted drug entrectinib 62**

S.Sh. Uzueva, P.A. Zharkov
Venous thrombosis in pediatric cancer (literature review) 69

T.V. Ryabova, N.S. Nikolskaya, E.A. Stefanenko, N.V. Klipinina, E.S. Shutkova, A.E. Khain
**The concept of "emotional distress" as a possible indicator of maladaptation
in children/adolescents with oncological and oncohematological diseases and their caregivers 76**

CONTENTS

CLINICAL CASES

<i>T.L. Ushakova, A.S. Volkova, T.V. Gorbunova, O.V. Gorovtsova, I.S. Dolgoplov, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova, I.S. Glekov, V.G. Polyakov</i>	
Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report	83
<i>N.A. Strumila, A.S. Krasnov, G.V. Tereshchenko</i>	
Bilateral adrenal leiomyoma: a rare case and differential diagnosis from the point of view of the radiologist	93

PAGE OF THE NURSE

<i>D.V. Litvinov, N.V. Myakova, Yu.A. Shifrin, O.V. Pimenova</i>	
Standard test procedure for prescribing antitumor or immunobiological preparations	97

OUR HISTORY

Valentin Ivanovich Lebedev	98
-----------------------------------	----

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

Scientific and practical historical seminar “Readings in pediatric oncology. On the way to the 90th anniversary of L.A. Durnov”	99
Moscow Society of Hemophilia Patients – 30th Anniversary	99
VI Interregional Scientific and Practical Conference for hemophilia of the Northwestern Federal District	100
IV School for the Diagnosis and Treatment of Embryonic Tumors	100
Seminars on the program “Remote regions”	100

Уважаемые коллеги!

Дорогие друзья!

Уходит в историю 2019 год. Непростой, но созидательный.

Он был прожит нами активно, мы растем и развиваемся. В г. Сочи 25–27 апреля состоялся X Конгресс Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации». За 3 рабочих дня Конгресс посетили более 600 делегатов, были прочитаны 259 устных докладов и лекций, проведено 51 мероприятие. В очередной раз было подтверждено, что детская онкология и гематология — мультидисциплинарная специальность, требующая объединения врачей и медицинских центров России и стран СНГ.

Детские онкологи и гематологи также приняли участие в Съезде педиатров России, Форуме «Белые ночи», ежегодном Российском онкологическом конгрессе и многих других отечественных и зарубежных конференциях.

С успехом проведены научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова», IV Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей. Во многих городах России прошли окружные семинары «Дальние регионы».

В уходящем году 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. На должность генерального директора НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была утверждена профессор Г.А. Новичкова, а заместителем директора по научной и лечебной работе — директором НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была назначена главный редактор «Российского журнала детской гематологии и онкологии» профессор С.Р. Варфоломеева.

Дорогие коллеги, авторы, читатели и друзья! Новый год — это всегда надежда на новое. Надеемся, что в наступающем 2020 году осуществляются все планы и замыслы! Верим, что в области медицины общими усилиями нам удастся преодолеть вызовы, воплотить в жизнь то важное, что не успели в уходящем году. Пусть 2020 год станет для вас щедрым на творческие успехи и принесет с собой вкус новых побед.

Призываем всех врачей-детских онкологов и гематологов объединиться и преодолеть все невзгоды и проблемы. Мы надеемся общими усилиями внести новый вклад в развитие нашей специальности, и будем так же продолжать публиковать его результаты.

Редакция РЖДГО



*Рисунок предоставила
Семёнова Вероника 14 лет*



*Рисунок предоставила
Семёнова Вероника 14 лет*

Aston Health – Ваше конкурентное преимущество на рынке здравоохранения

Интегрируем

клиническую
и маркетинговую
информацию
на собственной
технологической платформе

Предоставляем

комплексные решения
на основе передовых
научных знаний
и практического опыта

Обеспечиваем

достижение целей наших
клиентов в медицинской,
регуляторной
и коммерческой сферах

Прелонч

Решение
о выходе
на рынок

Market Access,
стратегия
продвижения

Регистрация/
ценообразо-
вание

Рост

Развитие рынка/
оценка эффективности

Зрелость

Оценка
здоровья
бренда

Поиск новых
возможностей
продвижения

Комплексные решения от Aston Health

Маркетинговые и GAMA программы

Market Access стратегия
Тренинги по Market Access
Подготовка досье
НТА/фармакоэкономика
Маркетинговая стратегия
Исследования рынка
Оценка портфеля
PharmCompass®
PharmIndicator®
Hospital Census®

Медицинские программы

Диагностические
программы/программы
раннего доступа на рынок
Клинические регистры
пациентов/
наблюдательные
исследования
Программы поддержки
пациентов

Образовательные программы

Организация конгрессов,
мастер-классов,
совещаний экспертов
Организация тренингов
для врачей
Дополнительное
профессиональное
образование врачей
Аккредитация
мероприятий
в рамках НМО
Школы для пациентов

Лапароскопический первый этап ALPPS
по поводу гепатобластомы у ребенкаД.Г. Ахаладзе¹, Н.Г. Ускова¹, Г.С. Рабаев¹, Д.Ю. Качанов¹,
М.В. Телешова¹, Р.А. Моисеенко¹, Н.С. Грачев¹, С.Р. Варфоломеева²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23Контактные данные: Дмитрий Гурамович Ахаладзе d.g.akhaldze@gmail.com

Радикальное удаление опухоли остается ключевой задачей хирургического лечения гепатобластомы. Особенную категорию представляют пациенты, которым необходима расширенная резекция, грозящая развитием пострезекционной печеночной недостаточности. При недостаточном объеме будущего остатка печени методом выбора является двухэтапная резекция или трансплантация печени. Несмотря на широкое распространение лапароскопической хирургии печени у взрослых, в педиатрической практике минимально инвазивный доступ не изучен, а литературные данные, посвященные этому вопросу, скудны. В настоящей публикации представлен успешный опыт ALPPS у ребенка, которому 1-й этап операции впервые выполнен полностью лапароскопически. Описанное наблюдение подтверждает возможность проведения лапароскопических резекций печени у детей и эффективность частичного разделения паренхимы печени для достижения адекватного прироста объема ее будущего остатка в целях избежания трансплантации и ее осложнений.

Ключевые слова: гепатобластома, ALPPS, двухэтапная резекция печени, дети, детская онкология

Для цитирования: Ахаладзе Д.Г., Ускова Н.Г., Рабаев Г.С., Качанов Д.Ю., Телешова М.В., Моисеенко Р.А., Грачев Н.С., Варфоломеева С.Р. Лапароскопический первый этап ALPPS по поводу гепатобластомы у ребенка. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):12–8.

Laparoscopic first stage of ALPPS for hepatoblastoma in an infant

D.G. Akhaladze¹, N.G. Uskova¹, G.S. Rabaev¹, D.Yu. Kachanov¹,
M.V. Telezhova¹, R.A. Moiseenko¹, N.S. Grachev¹, S.R. Varfolomeeva²¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Radical tumor removal remains the key task in hepatoblastoma surgery. Patients who need extended resection and have a risk of posthepatectomy liver failure are particularly difficult. In cases with insufficient future liver volume, the method of choice is a two-staged hepatectomy or liver transplantation. Despite the wide spread of laparoscopic liver surgery in adults, the minimally invasive approach has not been studied in pediatrics, and the literature on this issue is scarce. In current publication a case of successful partial associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in a child, firstly accomplished pure laparoscopically. Described experience suggests the feasibility of laparoscopic liver resections in children and effectiveness of partial in situ liver splitting to reach appropriate future liver remnant volume and to avoid liver transplantation and its disadvantages.

Key words: hepatoblastoma, ALPPS, two staged hepatectomy, children, pediatric oncology

For citation: Akhaladze D.G., Uskova N.G., Rabaev G.S., Kachanov D. Yu., Telezhova M. V., Moiseenko R.A., Grachev N.S., Varfolomeeva S.R. Laparoscopic first stage of ALPPS for hepatoblastoma in an infant. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):12–8.

Информация об авторах

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaldze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>Н.Г. Ускова: к.м.н., врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataliyauskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>Г.С. Рабаев: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: rabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>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: kachanov78@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: telezhova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doctor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>Н.С. Грачев: д.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гемато-

логии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор ООО НОДГО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

N.G. Uskova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nataliyauskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

G.S. Rabaev: Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: rabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

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

M.V. Teleshova: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: doctor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, 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>

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: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Д.Г. Ахаладзе: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Н.Г. Ускова: анализ научного материала, подготовка списка литературы, составление резюме

Г.С. Рабаев: сбор данных, подготовка списка литературы, подготовка визуализации пациентов

Д.Ю. Качанов: научное редактирование статьи

М.В. Телешова: научное редактирование статьи

Р.А. Моисеенко: научное редактирование статьи

Н.С. Грачев: научное редактирование статьи

С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Authors' contributions

D.G. Akhaladze: design of the article, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

N.G. Uskova: analysis of scientific material, preparation of a list of references, composing a resume

G.S. Rabaev: data collection, preparation of a list of references, preparing the visualization of patients

D.Yu. Kachanov: scientific edition of the article

M.V. Teleshova: scientific edition of the article

R.A. Moiseenko: scientific edition of the article

N.S. Grachev: scientific edition of the article

S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

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

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

Введение

В 2007 г. Н. Schlitt выполнил первую операцию *in situ split* пациенту с воротной холангиокарциномой [1, 2]. Затем техника операции совершенствовалась, и с 2012 г., когда А.А. Schnitzbauer et al. [3, 4] представили процедуру ALPPS (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), направленную на предупреждение развития пострезекционной печеночной недостаточности после обширных резекций, операция *in situ split* завоевала авторитет в хирургической гепатологии у взрослых пациентов. В то же время это вмешательство сопровождалось большим числом осложнений, которые ставили под угрозу возможность завершения обоих этапов, что привело к разработке и внедрению различных методик, направленных на минимизацию травмы на 1-м этапе и борьбу с недостатками технологии. К альтернативным методикам можно отнести: associating

liver tourniquet and portal ligation for staged hepatectomy (ALTPS) [5], “hybrid ALPPS”, подразумевающую разделение паренхимы печени на 1-м этапе и портоэмболизацию день спустя [6], частичную (partial) ALPPS (p-ALPPS), при которой выполняют транссекцию 50–80 % паренхимы печени на 1-м этапе [7] и др. Кроме того, были предложены лапароскопический [8, 9] и робот-ассистированный [10] первые этапы ALPPS [11].

Напротив, в педиатрическую популяцию пациентов двухэтапные резекции внедряются существенно медленнее. Так, первая операция ALPPS у ребенка была представлена А. Chan et al. в августе 2014 г. [12].

Другим важным вопросом, освещенным в данной публикации, является хирургический доступ. Как известно, ввиду технической сложности воспроизведения оперативного приема при лапароскопическом вмешательстве у детей, минимально инвазивная хирургия печени в педиатрической практике не развита.

Ниже представлено клиническое наблюдение, когда ребенку был выполнен 1-й этап операции ALPPS полностью лапароскопически, а на 2-м этапе — расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. На основании анализа доступной литературы можно заключить, что это первое сообщение, посвященное минимально инвазивной операции *in situ split* у ребенка.

Описание клинического наблюдения

По поводу асимметрии живота девочке М. в возрасте 1 года 8 месяцев по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), при котором обнаружено гигантское новообразование в печени. При поступлении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России уровень альфа-фетопroteина (АФП) составлял 132 667 нг/мл. При компьютерной томографии (КТ) ОБП с внутривенным контрастным усилением в печени выявлено гигантское гетерогенное гиперваскулярное образование, размерами 76 × 130 × 102 мм, занимающее S4, 5, 7 и 8, а также паракавальную порцию и хвостатый отросток первого сегмента печени (Спигелиева доля S1 в опухоль не вовлечена) (рис. 1). Инвазии ствола воротной вены, его бифуркации, нижней полой вены и 3 печеночных вен выявлено не было, равно как и признаков распространения опухоли в соседние органы и лимфаденопатии. При КТ органов грудной клетки (ОГК) в S6 правого легкого выявлено очаговое образование размерами 3,2 мм, подозрительное на метастаз. Гистологическое исследование биоптата опухоли печени, полученного при чрескожной толстоигольной биопсии под УЗИ-контролем, позволило установить диагноз фетально-эпителиального варианта гепатобластомы. Поскольку КТ-семиотика очага в правом легком, согласно текущим рекомендациям, не позволяла подтвердить его вторичную природу, он был удален торакоскопически, при морфологическом исследовании было подтверждено его метастатическое происхождение. Таким образом, на основании полученных данных диагноз был сформулирован следующим образом: гепатобластома, фетально-эпителиальный вариант, PRETEXT III. P0, V0, F0, C1, E0, R0, N0, M1. Метастаз в S6 правого легкого. Согласно рекомендациям группы SIOPEL, пациентка была стратифицирована в группу очень высокого риска и получила соответствующую терапию по протоколу SIOPEL-4 [13]. Проведены 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии (нПХТ) на основе комбинации цисплатина и доксорубина (курсы A1, A2, A3).

После завершения курса A3 уровень сывороточного АФП составил 779 нг/мл. При КТ ОГК признаков прогрессии болезни выявлено не было. При КТ ОБП установлено, что объем опухоли в печени на фоне нПХТ сократился на 65 %, однако радикальное удаление опухоли было возможным только при выполнении расширенной правосторонней гемигепатэктомии. При анализе КТ ОБП до и после нПХТ обращал на себя внимание крупный венозный шунт между терминальным отделом правой



Рис. 1. Образование печени при инициальной КТ (аксиальный срез)

Fig. 1. Tumor mass in the liver (initial CT scan, axial view)

печеночной вены и левой печеночной веной, лежащий в проекции границы между левым латеральным сектором печени и S4 (рис. 2). Примечательно, что, несмотря на сокращение опухоли, венозная коллатераль сохранялась.

Объем будущего остатка печени (S2, 3 и Спигелиева доля S1 по Couinaud) согласно данным КТ-волюметрии составлял 110,6 см³, т. е. 20,5 % массы здоровой паренхимы печени (табл. 1). Поскольку, согласно международным данным, объем будущего остатка должен составлять не менее 25 % неизменной паренхимы печени [12], для предупреждения развития пострезекционной печеночной недостаточности принято решение о выполнении операции ALPPS.

Первый этап операции ALPPS

Вмешательство подразумевало перевязку правой

Таблица 1. Инициальные волюметрические характеристики будущего остатка печени

Table 1. Initial volumetric characteristics of the future liver remnant

Показатель Indicator	Объем (см ³) Volume (cm ³)	%
Здоровая паренхима печени Healthy liver parenchyma	540	100
S2, 3	90,7	16,8
S1 (Спигелиева доля) Spiegel's lobe	19,9	3,7
Опухоль Tumor	231,4	42,8

ветви воротной вены и разделение паренхимы печени вдоль умбиликальной фиссуры и выполнялось из шести 5-миллиметровых троакарных доступов (рис. 3). Последовательно выполнены частичная мобилизация печени путем пересечения серповидной связки и перевязка правой ветви воротной вены, выделенной из толщи гепатодуоденальной связки без предварительной холецистэктомии (рис. 4). Обязательным при выполнении

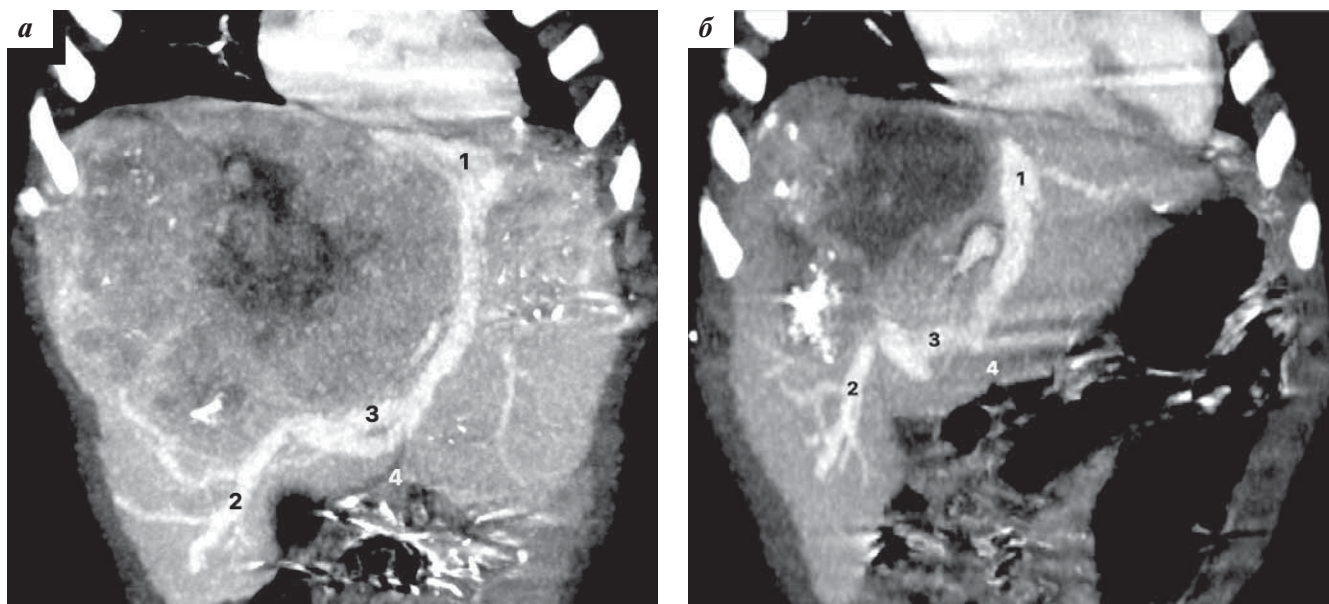


Рис. 2. Компьютерные томограммы в коронарной проекции: а – инициальная КТ; б – после завершения нПХТ; 1 – левая печеночная вена; 2 – дистальный отдел правой печеночной вены; 3 – венозный шунт между правой и левой печеночными венами; 4 – проекция умбиликальной фиссуры

Fig. 2. CT scans in coronary view: а – initial CT; б – after neoadjuvant chemotherapy; 1 – left hepatic vein; 2 – distal portion of right hepatic vein; 3 – venous bypass between right and left hepatic veins; 4 – umbilical fissure projection

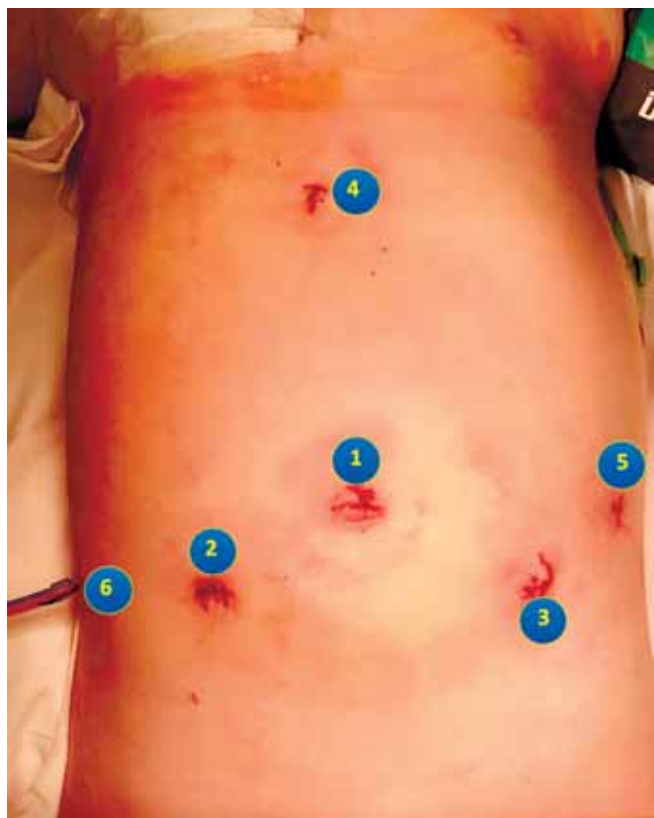


Рис. 3. Конечный вид операционных ран после извлечения троакаров: 1 – параумбиликальный (оптический) доступ; 2, 3 – правый и левый параректальные доступы для манипуляторов; 4 – эпигастральный доступ; 5 – доступ в левой мезогастральной области для турникета, наложенного на гепатодуоденальную связку; 6 – дополнительный ассистентский доступ в правой мезогастральной области

Fig. 3. End view of the surgical bed after removal of the trocars: 1 – paraumbilical (optical) port site; 2, 3 – right and left pararectal port sites for manipulators; 4 – epigastric port site; 5 – port site in the left mesogastrium for tourniquet on hepatoduodenal ligament; 6 – additional assistant port site in the right mesogastrium

лапароскопических резекций печени является наложение турникета на гепатодуоденальную связку, что и предваряло доступ к умбиликальной фиссуре. Рассечен участок паренхимы печени, соединяющий S4b и 3. Последовательно выделены и пересечены все портальные ветви малого диаметра к S4 из синуса Рехи (рис. 5). Затем при помощи ультразвукового деструктора и биполярной коагуляции выполнено разделение около 80 % паренхимы печени левее серповидной связки (рис. 6). Через один из правых троакарных доступов к зоне резекции печени подведен страховочный дренаж. Интраоперационная кровопотеря составила 50 мл. Суммарное время пережатия гепатодуоденальной связки – 24 мин.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

На 6-е сутки после операции пациентке выполнена

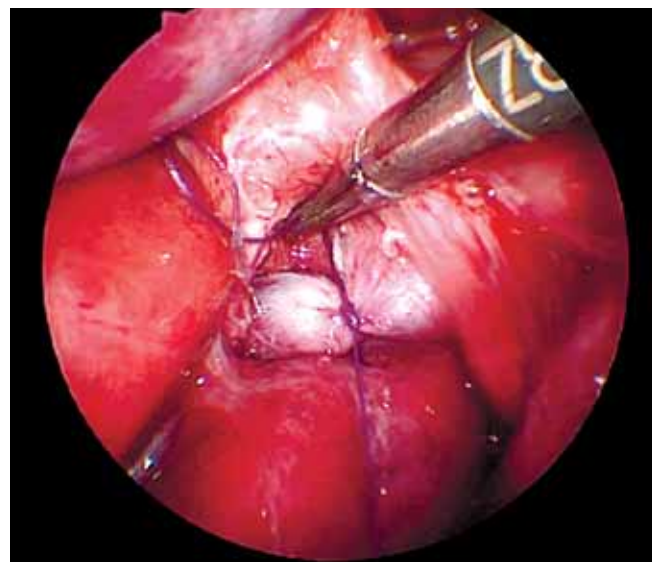


Рис. 4. Правая ветвь воротной вены лигирована

Fig. 4. Right branch of the portal vein ligated

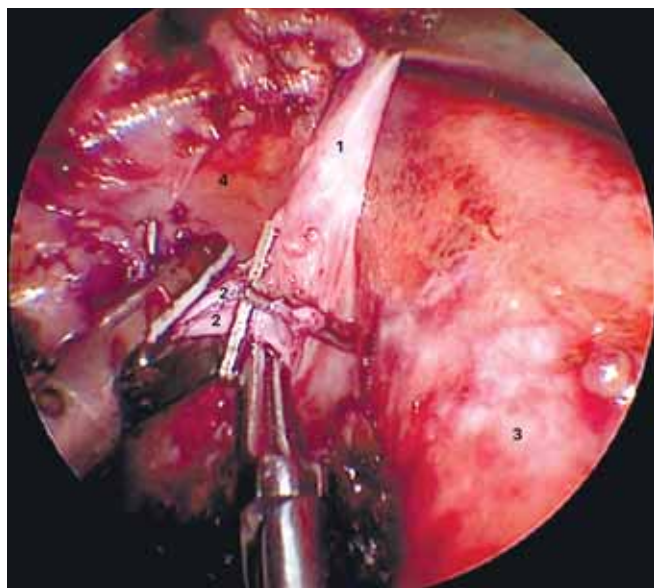


Рис. 5. Депортализация S4 печени: 1 – круглая связка печени; 2 – пор- тальные ветви от синуса Рехи к S4; 3 – диафрагмальная поверхность S3 печени; 4 – S4 печени

Fig. 5. Deportalisation of the 4th hepatic segment: 1 – round ligament of the liver; 2 – portal branches from sinus Rexi to the 4th segment; 3 – diaphragmatic surface of the 3rd hepatic segment; 4 – the 4th segment

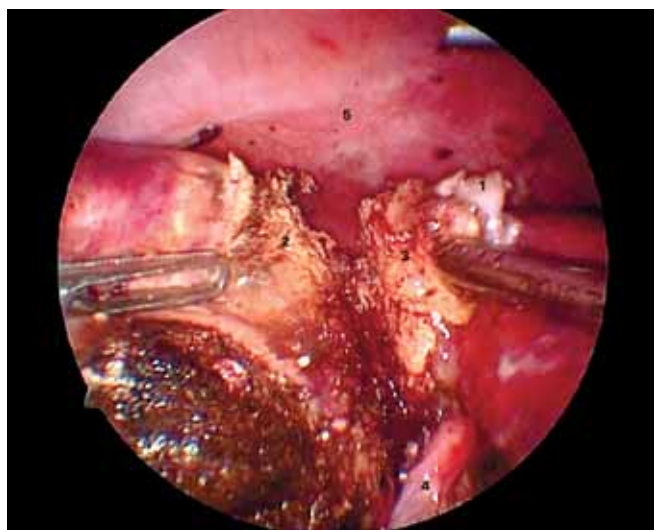


Рис. 6. Разделение паренхимы печени: 1 – серповидная связка; 2 – раневая поверхность S4; 3 – раневая поверхность S3; 4 – круглая связка печени; 5 – диафрагма

Fig. 6. Division of the liver parenchyma: 1 – falciform ligament of the liver; 2 – wound surface of the 4th segment; 3 – wound surface of the 3rd segment; 4 – round ligament of the liver; 5 – diaphragm

повторная КТ ОБП. Данные КТ-волюметрии перед 1-м и 2-м этапами операции ALPPS отражены в табл. 2. Объем S2, 3, а также Спигелиевой доли S1 составил 188,7 см³ (33 %), что сочли достаточным. При исследовании также обнаружено частичное ущемление стенки тонкой кишки в одном из троакарных отверстий. Несмотря на отсутствие клинических проявлений, принято решение о выполнении 2-го этапа хирургического лечения в этот же день, не дожидаясь 7-х суток.

Второй этап операции ALPPS

Двуподреберная лапаротомия. Ущемления петли

Таблица 2. КТ-волюметрия будущего остатка печени после 1-го этапа операции ALPPS

Table 2. CT-volumetrics of the future liver remnant after the 1st stage of ALPPS

Показатель Indicator	Объем (см ³) Volume (cm ³)	%
Здоровая паренхима печени Healthy liver parenchyma	572	100
S2, 3	148,1	25,8
S1 (Спигелиева доля) Spiegel's lobe	40,6	7,1
Опухоль Tumor	228,4	39,3

кишки и его следов при ревизии не обнаружено. Левый латеральный сектор печени имеет визуальные признаки регенераторной гипертрофии. Выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Левый долево желчный проток каркасно дренирован через культю одного из правых сегментарных протоков (рис. 7). Интраоперационная кровопотеря составила 300 мл. Пережатие гепатодуоденальной связки не выполнялось. Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков пострезекционной печеночной недостаточности не наблюдалось. Пациентка выписана из хирургического отделения на 12-е сутки после операции.

При плановом гистологическом исследовании операционного материала подтверждена радикальность

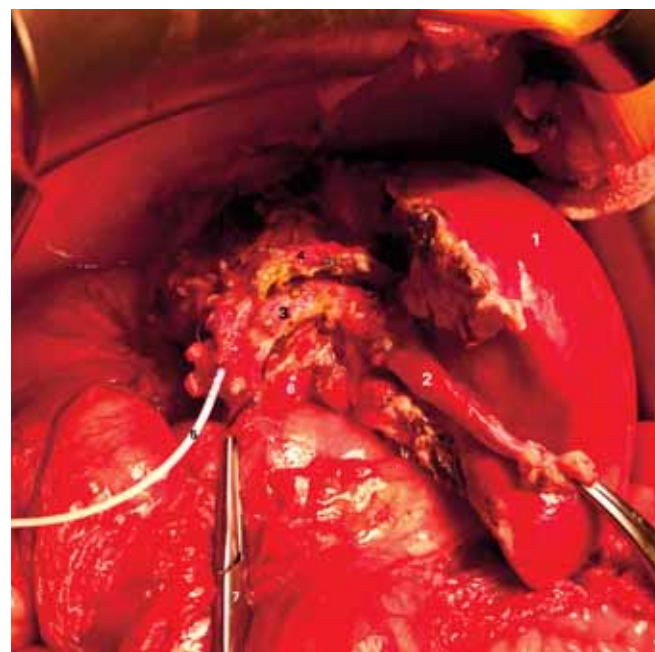


Рис. 7. Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия завершена: 1 – левый латеральный сектор печени; 2 – круглая связка печени; 3 – левая ветвь воротной вены; 4 – левый печеночный проток; 5 – наружный дренаж желчного протока; 6 – Спигелиева доля S1 печени; 7 – диссектор на культе пузырного протока

Fig. 7. Extended right-sided hemihepatectomy completed: 1 – left lateral sector of the liver; 2 – round ligament of the liver; 3 – left branch of the portal vein; 4 – left hepatic duct; 5 – external drainage of the bile duct; 6 – Spiegel's lobe of the 1st hepatic segment; 7 – dissector is on the cystic duct stump

операции (R0) и констатирован посттерапевтический патоморфоз IV степени. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Адьювантная ПХТ начата на 14-е сутки после операции и продолжалась согласно протоколу SIOPEL-4 для пациентов группы очень высокого риска (курс С — карбоплатин/доксорубин). Терапия завершена в полном объеме.

В ходе лекарственного лечения после надлежащей «тренировки» наружный дренаж из желчного протока удален без осложнений.

На момент написания статьи срок наблюдения за пациенткой с момента начала комбинированного лечения составляет 21 мес. Отдаленных осложнений, а также признаков рецидива болезни у нее не отмечено.

Обсуждение

Далеко не все из существующих разновидностей двухэтапных резекций печени могут быть использованы в процессе комбинированного лечения гепатобластомы. Так, портоэмболизация на 1-м этапе требует около 3 недель, прежде чем гипертрофия будущего остатка печени достигнет должного объема. Аналогично, лигирование воротной вены неспособно обеспечить прирост массы паренхимы планируемого ремнанта в кратчайшие сроки. Таким образом, наиболее привлекательной технологией, позволяющей добиться достаточного прироста объема фрагмента печени, достичь исковых волюметрических характеристик максимально быстро, является ALPPS. Несмотря на то, что по сравнению с эмболизацией и лигированием ветви воротной вены операция ALPPS удовлетворяет этим требованиям, она остается наиболее травматичной и часто сопровождается осложнениями, способными нарушить «тайминг» протокольного лечения. С этой точки зрения наиболее оправданной представляется минимизация хирургической травмы на 1-м этапе, что в представленном наблюдении обеспечило быструю реабилитацию пациентки перед 2-й операцией.

Очевидно, что отдельного внимания заслуживает хирургический доступ при выполнении операций на печени. Лапароскопические резекции у взрослых пациентов развиваются около 2 десятилетий, в течение которых доказаны возможность и безопасность их выполнения [14]. Но, несмотря на то, что минимально инвазивные резекции печени у взрослых больных в мире достаточно распространены и в 2017 г.

в городе Саутгемптоне состоялась первая Европейская согласительная конференция, на которой были утверждены международные рекомендации по лапароскопической хирургии печени (the first European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery) [15], опыт и литературные данные, посвященные этому вопросу у детей, по-прежнему ограничены.

В 2017 г. J. Hong et al. представили первый в детской практике опыт частичного разделения паренхимы на 1-м этапе операции ALPPS [16]. На 7-е сутки после 1-го этапа прирост объема будущего остатка печени составил 13,3 %, достигнув суммарно 38 %, превысив таким образом пороговое (экстраполированное на детскую популяцию из хирургической гепатологии взрослых пациентов) значение в 25 %. В нашем наблюдении достаточная для предупреждения развития пострезекционной печеночной недостаточности гипертрофия S2, 3 и 1 (до 33 %) достигнута при неполном разделении паренхимы печени за 6 дней, а прирост составил 12,5 %. Несомненно, при полном разделении прирост в объеме ремнанта достиг бы и больших значений, однако от полноценного разделения решено воздержаться ввиду наличия крупного венозного шунта в проекции плоскости резекции (см. рис. 2). При анализе объема гипертрофии планируемого остатка печени интересно исследовать его функциональную состоятельность. Вышесказанное стимулирует к исследованию функционального резерва печени у детей и анализу полученных величин на различных этапах хирургического и лекарственного лечения.

Заключение

Описанный нами случай оказался 8-й публикацией, посвященной операции ALPPS у детей [12, 16–21], 3-й отечественной и 2-м наблюдением частичного разделения паренхимы печени на 1-м этапе этой операции [16]. Настоящий опыт доказывает возможность лапароскопического доступа в хирургии печени у детей и подтверждает эффективность частичной *in situ split*-резекции в достижении адекватного прироста объема будущего остатка печени. У тщательно отобранных пациентов операция ALPPS позволяет избежать трансплантации печени в лечении гигантских опухолей, в частности гепатобластомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB (Oxford)* 2011;13(suppl 2):71–2. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00308.x.
- de Santibanes E., Clavien P.A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg* 2012;255(3):415–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318248577d.
- Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255(3):405–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- de Santibanes E., Alvarez F.A., Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg* 2012;36(1):125–8. doi: 10.1007/s00268-011-1331-0.
- Robles R., Parrilla P., López-Conesa A., Brusadin R., de la Peña J., Fuster M., García-López J.A., Hernández E. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg* 2014;101(9):1129–34. doi: 10.1002/bjs.9547.
- Li J., Kantas A., Ittrich H., Koops A., Achilles E.G., Fischer L., Nashan B. Avoid “All-Touch” by Hybrid ALPPS to achieve oncological efficacy. *Ann Surg* 2016;263(1):e6–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000845.
- Petrowsky H., Györi G., de Oliveira M., Lesurtel M., Clavien P.A. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg* 2015;261(4):e90–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000001087.
- Machado M.A., Makdissi F.F., Surjan R.C. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg* 2012;256(3):e13; author reply: e16–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e318265ff44.
- Conrad C., Shivathirthan N., Camerlo A., Strauss C., Gayet B. Laparoscopic portal vein ligation with in situ liver split for failed portal vein embolization. *Ann Surg* 2012;256(3):e14–5; author reply: e16–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318265ff44.
- Vicente E., Quijano Y., Ielpo B., Fabra I. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surg Oncol* 2016;25(4):457. doi: 10.1016/j.suronc.2015.10.001.
- Cai Y.L., Song P.P., Tang W., Cheng N.S. An updated systematic review of the evolution of ALPPS and evaluation of its advantages and disadvantages in accordance with current evidence. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(24):e3941. doi: 10.1097/MD.00000000000003941.
- Chan A., Chung P.H.Y., Poon R.T.P. Little girl who conquered the “ALPPS”. *World J Gastroenterol* 2014;20(29):10208–11. doi: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.10208.
- Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., Childs M., Pariente D., Laithier V., Otte J.B., Branchereau S., Aronson D., Rangaswami A., Ronghe M., Casanova M., Sullivan M., Morland B., Czauderna P., Perilongo G.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):834–42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9.
- Moisan F., Gayet B., Ward M.A., Tabchouri N., Fuks D. Segment 7 Laparoscopic Liver Resection: Is It Possible to Resect When Metastatic Lesions Border Suprahepatic Veins? *J Gastrointest Surg* 2018;22(9):1643–4. doi: 10.1007/s11605-018-3824-8.
- Abu Hilal M., Aldrighetti L., Dagher I., Edwin B., Troisi R.I., Alikhanov R., Aroori S., Belli G., Besselink M., Briceno J., Gayet B., D’Hondt M., Lesurtel M., Menon K., Lodge P., Rotellar F., Santoyo J., Scatton O., Soubrane O., Sutcliffe R., Van Dam R., White S., Halls M.C., Cipriani F., Van der Poel M., Ciria R., Barkhatov L., Gomez-Luque Y., Ocana-Garcia S., Cook A., Buell J., Clavien P.A., Dervenis C., Fusai G., Geller D., Lang H., Primrose J., Taylor M., Van Gulik T., Wakabayashi G., Asbun H., Cherqui D. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery. *Ann Surg* 2018;268(1):11–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000002524.
- Hong J.C., Kim J., Browning M., Wagner A., Lerret S., Segura A.D., Zimmerman M.A. Modified Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Hepatoblastoma in a Small Infant. *Ann Surg* 2017;266(2):e16–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002217.
- Wiederkehr J.C., Avilla S.G., Mattos E., Coelho I.M., Ledesma J.A., Conceição A.F., Wiederkehr H.A., Wiederkehr B.A. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children. *J Pediatr Surg* 2015;50(7):1227–31. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.019.
- Qazi A.Q., Syed A.A., Khan A.W., Hanif F. Early multifocal recurrence of hepatoblastoma in the residual liver after R0 liver resection with ALPPS procedure: a case report. *Ann Transl Med* 2016;4(19):375. doi: 10.21037/atm.2016.10.01.
- Xu Z.L., Wang L., Fan W., Hao Z.H., Li C. ALPPS for hepatic mesenchymal hamartoma in an infant. *J Pediatr Surg Case Rep* 2018;37:70–3. doi: 10.1016/j.epsc.2018.07.023.
- Ким Э.Ф., Филин А.В., Семенов А.В., Ушакова И.А., Бурмистров Д.С., Метелин А.В., Ховрин В.В., Крыжановская Е.Ю., Марченко А.Л., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Ускова Н.Г. Двухэтапная обширная резекция печени при гепатобластоме: первый отечественный опыт. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2013;2:28–35. [Kim E.F., Filin A.V., Semenov A.V., Ushakova I.A., Burmistrov D.S., Metelin A.V., Khovrin V.V., Kryzhanovskaya E.Yu., Marchenko A.L., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Moiseenko R.A., Uskova N.G. Two-stage extended hepatic resection in patient with hepatoblastoma: first national experience. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo* = Clinical and Experimental Surgery. Journal named after academician B.V. Petrovsky 2013;2:28–35. (In Russ.)].
- Сидоров Д.В., Рябов А.Б., Врублевский С.Г., Трунов В.О., Ложкин М.В., Глазунов А.А., Горохов Д.В., Мордвин П.А., Манукян С.Р., Гурзо Ю.Д. Двухэтапная резекция печени (ALLPS) у ребенка с гигантской эмбриональной саркомой. Детская хирургия 2017;21(1):47–50. [Sidorov D.V., Ryabov A.B., Vrublevsky S.G., Trunov V.O., Lozhkin M.V., Glazunov A.A., Gorokhov D.V., Mordvin P.A., Manukyan S.R., Gurzo Yu.D. Two-step resection of the liver (ALLPS) in a child with giant embryonic sarcoma. *Detskaya khirurgiya* = Pediatric Surgery 2017;21(1):47–50. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9510-2017-21-1-47-50.

Статья поступила в редакцию: 25.07.2019. Принята в печать: 01.09.2019.

Article was received by the editorial staff: 25.07.2019. Accepted for publication: 01.09.2019.

Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке

М.Б. Белогурова^{1,2}, Ю.В. Диникина^{1,2}, Д.А. Кудлай³, А.Ю. Борозинцев³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ³АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Маргарита Борисовна Белогурова deton.hospital31@inbox.ru

Болезнь Гоше (БГ), код E75.2, является наиболее частой формой наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Возникновение БГ обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез фермента β -глюкоцереброзидазы (кислая β -глюкозидаза), который участвует в гидролитическом расщеплении глюкозилцерида (составной части клеточных мембран) на глюкозу и церамид. Недостаточная активность (или недостаточное количество) β -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению глюкозилцерида внутри клеток ретикулоэндотелиальной системы, которые превращаются таким образом в клетки Гоше. Клинически это выражается полисистемным заболеванием с прогрессирующей гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями и поражением костей скелета, что приводит к выраженному болевому синдрому, повышенной ломкости костей и, как следствие, — к тяжелой инвалидизации. «Золотым стандартом» лечения БГ в настоящее время является ферментозаместительная терапия. Для повышения доступности лекарственной терапии и оптимизации подходов к лечению детей с БГ проводятся поиск и разработка новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: болезнь Гоше у детей, β -глюкоцереброзидаза, гепатоспленомегалия, ферментозаместительная терапия, имиглукераза

Для цитирования: Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинцев А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):19–24.

Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century

M.B. Belogurova^{1,2}, Yu.V. Dinikina^{1,2}, D.A. Kudlay³, A.Yu. Borozinets³

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia; ²Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ³JSC "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia

Gaucher disease (GD), code E75.2, is the most common form of hereditary enzymopathies united in the group of lysosomal diseases with autosomal recessive type of inheritance. The occurrence of GD is caused by a mutation of the gene responsible for the synthesis of the enzyme β -glucocerebrosidase (acid β -glucosidase), which is involved in the hydrolytic cleavage of glucosylceramide (a component of cell membranes) into glucose and ceramide. Insufficient activity (or insufficient amount) of β -glucocerebrosidase leads to the accumulation of glucosylceramide inside the cells of the reticuloendothelial system, which are thus converted into Gaucher cells. Clinically, this is expressed by a polysystemic disease with progressive hepatosplenomegaly, hematological disorders and lesions of the bones of the skeleton, which leads to severe pain syndrome, increased bone fragility and as a consequence — to severe disability. The "gold standard" of GD treatment is currently enzyme replacement therapy. To increase the availability of drug therapy and optimize approaches to the treatment of children with GD the search and development of new drugs is carried out.

Key words: Gaucher disease in children, β -glucocerebrosidase, hepatosplenomegaly, enzyme replacement therapy, imiglucerase

For citation: Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):19–24.

Информация об авторах

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>
Ю.В. Диникина: к.м.н., доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, 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>
Д.А. Кудлай: д.м.н., профессор, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: dakudlay@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
А.Ю. Борозинцев: к.м.н., медицинский советник АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: a.borozinets@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Information about the authors

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

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

D. A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of JSC "GENERIUM", e-mail: dakudlay@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

A. Yu. Borozinets: Cand. of Sci. (Med.), Medical Advisor, JSC "GENERIUM", e-mail: a.borozinets@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Вклад авторов

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

Ю.В. Диникина: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи

Д.А. Кудлай: научная редакция статьи, литературное редактирование

А.Ю. Борозинец: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, дополнение текста рукописи

Authors' contributions

M. B. Belogurova: design articles, analysis of research material, a review of publications on the topic of the article, preparing the list of the references, writing the text of the article

Yu. V. Dinikina: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article

D. A. Kudlay: scientific editorial, literary editing

A. Yu. Borozinets: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, addition of the text of the article

Конфликт интересов. Кудлай Д.А. и Борозинец А.Ю. являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Kudlay D. A. and Borozinets A. Yu. are employees of JSC "GENERIUM". Other authors declare no conflict of interest.

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

Болезнь Гоше (БГ), код E75.2, является наиболее частой формой наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы (β -глюкоцереброзидазы), участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма, ферментативном внутрилизосомном расщеплении гликофинголипидов, важнейших структурных элементов клеточных мембран. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерамида (глюкоцереброзида), ключевого компонента липидной структуры клеточных мембран, до глюкозы и церамида [1–3]. Недостаточность β -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению глюкозилцерамида внутри макрофагов, которые превращаются таким образом в клетки Гоше. Клиническая картина характеризуется полисистемными проявлениями с прогрессирующей сплено- и гепатомегалией, гематологическими аномалиями и поражением костей скелета — главной причины тяжелой инвалидизации. У небольшого числа пациентов встречается поражение легких с вовлечением интерстиция легочной ткани и признаками легочной гипертензии [4, 5].

Впервые заболевание описал молодой французский врач Филипп Чарльз Эрнест Гоше (Gaucher) в 1882 г. В своей докторской диссертации Гоше привел описание аутопсии женщины, которая с детского возраста имела выраженную спленомегалию, и в течение всей жизни страдала от тяжелых кровотечений и анемии, а также от различных инфекций [6].

Бриль, который первым назвал это заболевание «болезнью Гоше», обнаружил аутосомный тип его наследования и сделал первое прижизненное описание клинической картины БГ у больного в 1905 г. [7]. И только спустя 60 лет Брейди с коллегами выяснили

патогенез заболевания и показали, что в основе БГ лежит недостаточность (качественная или количественная) фермента глюкоцереброзидазы [8].

БГ встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп, но в популяции евреев Ашкенази частота заболевания достигает 1:450 — 1:1000 [9, 10]. В Федеральный российский регистр пациентов с БГ входит примерно 350 человек [11]. В детском регистре с 2006 по 2016 г. были зарегистрированы 115 детей, что свидетельствует о явной гиподиагностике заболевания в ряде регионов Российской Федерации (РФ) [12]. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, в ее основе лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутрализованных липидов в цитоплазме макрофагов (так называемые клетки Гоше), аутокринной стимуляции моноцитопоза и увеличению абсолютного числа макрофагов с нарушением их физиологических функций [5]. Клетки Гоше имеют ряд особенностей: они имеют гораздо большую продолжительность жизни, в несколько раз крупнее нормальных клеток, что приводит к механическому увеличению главным образом селезенки и печени, и, кроме того, они метаболически активны, что проявляется стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и вызывает вторичные повреждения тканей и органов [13, 14]. В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа заболевания (I, II и III), которые отличаются друг от друга временем манифестации, вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) и продолжительностью жизни. Также с учетом наличия поражения нервной

системы БГ подразделяется на ненейропатическую форму (тип I) и нейропатические формы — острую (тип II) и подострую (тип III) [2, 3, 15].

Самым частым является тип I (нейропатический), при котором нет признаков вовлечения ЦНС [10, 16, 17]. Этот вариант хронического течения заболевания характеризуется сплено- и гепатомегалией, гематологическими расстройствами, поражением костной системы различной степени тяжести. Клинические симптомы БГ I типа могут проявиться в любом возрасте — от раннего детства до 60–70 лет, однако наиболее часто болезнь дебютирует в детстве. Известно, что чем раньше появились симптомы БГ, тем тяжелее будет протекать заболевание. Основными его симптомами являются повышенная утомляемость, увеличение размеров живота из-за гепатоспленомегалии, различной степени выраженности геморрагический синдром и боли в костях — от умеренных оссалгий до тяжелых костных кризов, клинически неотличимых от острого остеомиелита. У детей, как правило, отмечается отставание в физическом и половом развитии [18].

Из-за неспецифичности клинической картины такие пациенты направляются в гематологические/онкологические стационары, где им ошибочно могут поставить диагноз лейкоза или нарушения свертывающей системы крови. Больные с костными проявлениями могут иметь ошибочный диагноз болезни Кальве–Пертеса или других деструктивных поражений скелета. В редких случаях костные поражения могут доминировать при очень умеренных висцеральных и гематологических нарушениях [19].

Острый нейропатический тип БГ (тип II) — самый тяжелый вид БГ, который характеризуется острым началом в первые месяцы жизни: симптомами тяжелого поражения ЦНС с бульбарными расстройствами, судорогами, быстро прогрессирующей гепатоспленомегалией и кахексией. Поскольку в настоящее время патогенетической терапии этой формы БГ не существует, несмотря на симптоматическое лечение, продолжительность жизни таких пациентов составляет не более 1–2 лет.

Подострый нейропатический тип БГ (тип III) тоже начинается в детском возрасте, но позднее, чем острый, и отличается медленным прогрессивным течением. Висцеральные и костные проявления могут быть такими же, как при ненейропатическом типе заболевания, однако со временем происходит вовлечение ЦНС с развитием различных неврологических симптомов и интеллектуальных нарушений (от незначительной задержки умственного развития до тяжелой деменции). Первыми признаками начинающегося вовлечения нервной системы являются глазные симптомы [20].

Наиболее частыми жалобами, позволяющими заподозрить БГ, являются следующие: необъяснимая повышенная утомляемость, легкая кровоточивость десен при чистке зубов, обильные менструации, начинающаяся с менархе, костные боли, мышечная слабость,

увеличение размеров живота, боли в верхней половине живота и в боку при выполнении физических упражнений, диарея, а также отставание в физическом развитии.

Для подтверждения диагноза проводятся лабораторное и инструментальное обследования. Основой диагностики БГ является биохимическое исследование активности β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови (в сыворотке крови фермент отсутствует!) методом иммунофлуоресцентного анализа или в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии. При выявлении уровня активности β -глюкоцереброзидазы менее 30 % от нормы (4,7–19 нМ/мг/ч в лейкоцитах крови или 1,50–25,00 мкмоль/л/ч в сухих пятнах крови) устанавливается диагноз БГ [21].

Дополнительным методом диагностики служит молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить первопричину развития любого наследственного заболевания. В настоящее время описаны более 400 мутаций в гене глюкоцереброзидазы. Мутация N370S (p.Asn409Ser) в гетерозиготном состоянии чаще выявляется у пациентов с I типом БГ. Мутация L444P (p.Leu483Pro) в гомозиготном состоянии зачастую коррелирует с тяжелым течением БГ, считаясь самой частой мутацией для больных БГ III типа. Мутации H255Q (p.His294Gln) и D409H (p.Asp448His) в гомозиготном состоянии чаще ассоциированы со II типом БГ. Мутации IVS2+1G>A и 84GG (p.Leu29Alafs*18) считаются наиболее тяжелыми и выявляются зачастую в случае перинатально летальной формы заболевания [22, 23].

Для точной диагностики состояния костной ткани, которая поражается у 75 % пациентов с БГ и более [24], используются стандартная рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и денситометрия. Для раннего обнаружения вовлечения костей возможности рентгенографии ограничены, однако для выявления деформаций, переломов, истончения надкостницы проведение рентгенографии вполне оправданно. Лучшим методом для выявления инфильтрации костного мозга, некрозов и инфарктов костей является МРТ. Однако в силу того, что у детей в отличие от взрослых доминирует красный костный мозг, интерпретация МРТ-картины может быть затруднена. Денситометрия применяется для выявления признаков генерализованной остеопении и остеопороза с количественной оценкой степени поражения скелета при БГ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии [2, 3].

Биохимическим маркером БГ является фермент хитотриозидаза (ХТ) — энзим, секретируемый нагруженными липидами макрофагами (клетками Гоше), поэтому у пациентов с клиническими проявлениями заболевания ее уровень чрезвычайно высок [25]. При нормальных значениях 5,0–190 нМ/мг/ч уровень ХТ

у пациентов может увеличиваться в тысячи раз. При проведении патогенетического лечения он закономерно снижается, и этот показатель служит приемлемым маркером для мониторинга течения заболевания и адекватности проводимого лечения.

С недавнего времени наиболее специфичным биомаркером БГ считается глюкозилсфингозин, уровень которого значительно повышен и хорошо коррелирует с уровнем ХТ у пациентов с БГ [26].

Офтальмологическое обследование необходимо для выявления горизонтального пареза взора, как правило, первого симптома, характеризующего поражение ЦНС у пациентов с III типом БГ [27].

БГ — первое в истории медицины заболевание, при котором начата успешная ферментозаместительная терапия (ФЗТ). ФЗТ является патогенетическим лечением, целью которого являются предотвращение необратимых патологических изменений, особенно в костной системе, нормализация функций пораженных органов, а у детей еще и оптимизация процессов роста и развития.

В настоящее время имеются препараты ФЗТ только для I и III типов БГ: имиглюцераза, велаглюцераза и талиглюцераза альфа — белки с большим молекулярным весом, что не позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер для лечебного воздействия при БГ II типа.

«Золотым стандартом» лечения БГ I и III типов с 1994 г. является ФЗТ имиглюцеразой в виде внутривенных инфузий в стандартном режиме 1 раз в 2 нед. Дозировки препарата индивидуальны, но в дебюте заболевания должны составлять не менее 30 ЕД/кг веса ребенка, а при поражении костей — 60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед. Своевременное начало лечения полноценными дозами необходимо для детей в период созревания скелета, даже без поражения костей, для того, чтобы дать им возможность достичь нормальной массы и структуры костной ткани к периоду взрослости. Дети — сиблинги пациентов с БГ, у которых при скрининге диагностирована бессимптомная БГ, должны регулярно обследоваться и при появлении первых симптомов заболевания должна быть начата ФЗТ [27]. Она приводит к улучшению общего состояния больных, восстановлению гематологических показателей, уменьшению размеров селезенки и печени и предотвращает развитие необратимого поражения костно-суставной системы [25, 29, 30].

Мониторинг терапии должен включать [27]:

- физикальное обследование — каждые 6 мес;
- клинический и биохимический анализы крови (включая активность ХТ) — каждые 3 мес (при возможности — уровень глюкозилсфингозина);
- УЗИ брюшной полости — каждые 6 мес;
- анализ состояния скелета (МРТ, денситометрия) — ежегодно;

• специальные методы исследования: неврологический осмотр и исследование движения глазных яблок — каждые 3–6 мес, проверка остроты слуха и электрофизиологические методы исследования потенциалов головного мозга — ежегодно.

Имиглюцераза является модифицированной формой кислой β -глюкозидазы человека, продуцируемой клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Доказана эффективность имиглюцеразы в отношении уменьшения частоты костных кризов, костных болей, остеонекрозов, повышения минеральной плотности костей и нормализации роста у детей. Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов, показан для терапии I и III типов БГ и не имеет возрастных ограничений [3, 27, 29].

В рамках государственной программы развития фармацевтической промышленности РФ в соответствии со стратегией «Фарма-2020» российской биотехнологической компанией АО «ГЕНЕРИУМ» был разработан препарат Глуразим®, являющийся первым биоаналогом оригинального препарата имиглюцеразы [31]. В 2019 г. биоаналогичный препарат Глуразим® был зарегистрирован в РФ после проведения полного комплекса доклинических и клинических исследований в соответствии с международными и российскими рекомендациями [32–34]. Полученные результаты подтвердили его биоподобие оригинальному препарату по показателям качества, эффективности и безопасности [31, 35, 36].

Таким образом, в настоящее время подробно изучен механизм развития БГ, обусловленный наследственным дефицитом активности лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы (β -глюкоцереброзидазы). Клиническая диагностика БГ затруднена, поскольку данное заболевание является хроническим, прогрессирующим и мультисистемным, с чрезвычайно вариабельным течением: от почти бессимптомного до тяжелой инвалидизации со смертельным исходом.

Диагноз БГ устанавливается биохимическим анализом активности фермента глюкоцереброзидазы в сухих пятнах крови или лейкоцитах.

БГ обычно манифестирует в детском возрасте, в связи с чем для предотвращения развития тяжелых необратимых осложнений дети с любыми симптомами БГ должны получать ФЗТ в адекватных дозах на фоне регулярного мониторинга их клинического состояния и лабораторных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gupta P, Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(12):1183–94. doi: 10.1080/17512433.2018.1549486.
- Гундобина О.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Белогурова М.Б., Букина Т.М., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Новиков П.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. СПб., 2015. 26 с. [Gundobina O.S., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Belogurova M.B., Bukina T.M., Zakharova E.Yu., Mikhailova S.V., Novikov P.V. Federal clinical guidelines for providing care for children with Gaucher disease. SPb., 2015. 26 p. (In Russ.).]
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Лукина Е.А., Геворкян А.К., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Вишнёва Е.А., Мовсисян Г.Б. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):244–50. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Lukina E.A., Gevorkyan A.K., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Vishneva E.A., Movsisyan G.B. Management of children with Gaucher disease. Modern clinical guidelines. *Pediatriceskaya farmakologiya* = *Pediatric Pharmacology* 2016;13(3):244–50. (In Russ.).]
- Grabowski G.A., Petsko G.A., Kolodny E.H. Gaucher disease. In: *The online metabolic and molecular bases of inherited disease* (www.ommbid.com). New York: McGraw-Hill, 2006 (revised July 2010).
- Cox T.M. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inher Metab Dis* 2001;24(Suppl 2):106–21. doi: 10.1023/a:1012496514170.
- Gaucher P.C.E. De l'epithelioma primitive de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. MD Thesis, Paris, 1882.
- Brill N.E., Mandelbaum F.S., Libman E. Primary splenomegaly – Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J of Med Science* 1905;129:491–504.
- Brady R.O., Kanfer J., Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. Purification and properties of a glucocerebrosidase – cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem* 1965;240:39–43. PMID: 14253443.
- Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинко-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии. Автореф. дис. ... канд мед. наук. М., 2010. [Zub N.V. Gaucher disease: prevalence, semiotics, quality of life, and the clinical and economic rationale for enzyme replacement therapy. Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2010. (In Russ.).]
- Gaucher Disease. Eds. A.H. Futerman, A. Zimran. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007. 528 p.
- Медвестник. Портал российского врача: [Электронный ресурс]. М., 2017. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-razrabatyvaetsya-programma-podderzivaushie-terapii-dlya-pacientov-s-orfannymi-zabolevaniyami.html>.
- Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Черников В.В., Мазанова Н.Н., Романюк А.М., Смирнов В.И. Демографическая и клинко-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. Педиатрическая фармакология 2016;13(4):354–61. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1607>. [Movsisyan G.B., Gundobina O.S., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Chernikov V.V., Mazanova N.N., Romanyuk A.M., Smirnov V.I. Demographic, clinical and genetic characteristics of child Gaucher disease patients in Russia: pediatric register data. *Pediatric pharmacology* 2016;13(4):354–61. (In Russ.).]
- Allen M.J., Myer B.J., Khokher A.M., Rushton N., Cox T.M. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997;90(1):19–25. doi: 10.1093/qjmed/90.1.19.
- Hammert L.C., Ball E.D. Hematologic complications associated with Gaucher disease. *Gaucher Clin Persp* 1997;5(2):17–9.
- Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haemat* 2005;128(4):413–31. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05293.x.
- Cox T.M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics* 2010;6(4):299–313. doi: 10.2147/BTT.S7582.
- Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., Di Bisceglie A.M., Doppelt S.H., Hill S.C., Mankin H.J., Murray G.J., Parker R.I., Argoff C.E. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324(21):1464–70. doi: 10.1056/NEJM199105233242104.
- Kallish S., Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2013;172:39–43. doi: 10.1007/s00431-012-1830-5.
- Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):438–47. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.004.
- Harris C.M., Taylor D.S., Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1999;30(6):289–93. doi: 10.1055/s-2007-973507.
- Wolf P., Alcalay R.N., Liang C., Cullen E., Pauculo M.W., Nichols W.C., Gan-Or Z., Chung W.K., Faulkner T., Bents C., Pomponio R.J., Ma X., Kate Zhang X., Keutzer J.M., Oliva P. Tandem mass spectrometry assay of β -glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay. *Mol Genet Metab* 2018;123(2):135–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.011.
- Dahl N., Lagerström M., Erikson A., Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbotnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990;47(2):275–8. PMID: 2378352.
- Mignot C., Gelot A., Bessières B., Daffos F., Voyer M., Menez F., Fallet Bianco C., Odent S., Le Duff D., Loget P., Fargier P., Costil J., Josset P., Roume J., Vanier M.T., Maire L., Billette de Villemeur T. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120A(3):338–44. doi: 10.1002/ajmg.a.20117.
- Stowens D.W., Teitelbaum S.L., Kahn A.J., Barranger J.A. Skeletal complications of Gaucher diseases. *Medicine* 1985;64(5):310–22. doi: 10.1097/00005792-198509000-00003.
- Barranger J., Ginns E.I. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher Disease. The metabolic basis of inherited disease. New York; McGraw-Hill, 1989. Pp. 1677–1698.
- Röls A., Giese A.K., Grittner U., Mascher D., Elstein D., Zimran A., Böttcher T., Lukas J., Hübner R., Gölnitz U., Röhle A., Dudesek A., Meyer W., Wittstock M., Mascher H. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013;8(11):e79732. doi: 10.1371/journal.pone.0079732.
- Kaplan P., Baris H., De Meirleir L., Di Rocco M., El-Beshlawy A., Huemer M., Martins A.M., Nasu I., Rohrbach M., Steinbach L., Cohen I.J. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013;172(4):447–58. doi: 10.1007/s00431-012-1771-z.
- Pastores G.M., Petakov M., Giraldo P., Rosenbaum H., Szer J., Deegan P.B., Amato D.J., Mengel E., Tan E.S., Chertkoff R., Brill-Almon E., Zimran A. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53(4):253–60. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.05.004.
- Mistry P.K., Weinreb N.J., Kaplan P., Cole J.A., Gwosdow A.R., Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1):66–72. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.011.
- Biegsstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N., Berger M.G., Collin-Histed T., Vom Dahl S., Di Rocco M., Fraga C., Giona F., Giraldo P., Hasanhodzic M., Hughes D.A., Iversen P.O., Kiewiet A.I., Lukina E., Machaczka M., Marinakis T., Mengel E., Pastores G.M., Plöckinger U., Rosenbaum H., Serratrice C., Symeonidis A., Szer J., Timmerman J., Tytki-Szymańska A., Weisz Hubshman M., Zafeiriou D.I., Zimran A., Hollak C.E.M. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:203–8. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
- Дегтерев М.Б., Смолов М.А., Вишневецкий А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса, 2019. С. 302–303. [Degterev M.B., Smolov M.A., Vishnevskiy A.Yu., Shukurov R.R. Physicochemical characterization of an original and biosimilar imiglucerase by mass spectrometry methods. In: *Biotechnology: state and development prospects. Materials of the international congress*, 2019. Pp. 302–303. (In Russ.).]
- Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product CDER/CBER/2015.
- Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонов И., Дёмин А., Максимова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014;1:21–36.

- [Ivanov R., Sekaryova G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I., Dyomin A., Maksumova L., Nikitina I., Obukhov A., Zaitsev D., Stepanov A., Nosyreva M., Samsonov M. Rules for conducting research on bio-analogous medicines (bio-analogs). *Farmakokinetika i farmakodinamika* = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2014;1:21–36. (In Russ.)].
34. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Астана, 2016. 714 с. [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 89 dated November 3, 2016 “On the Approval of the Rules for Conducting Research on Biological Medicines of the Eurasian Economic Union”. Astana, 2016. 714 p. (In Russ.)].
35. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю., Казаров А.А., Пантюшенко М.С. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. *Онкогематология* 2019;14(4):73–83. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83. [Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebnova I.I., Kudlay D.A., Gapchenko E.V., Markova O.A., Borozinets A.Yu., Kazarov A.A., Pantyushenko M.S. Results of an open randomized comparative cross-sectional clinical trial of phase I to assess the safety and pharmacokinetics of the drug Glurazyme (imiglucerase) in comparison with the reference drug in healthy volunteers. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2019;14(4):73–83. (In Russ.)].
36. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавынчак Р.Б., Короткова С.Б., Маркова О.А., Гапченко Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукина Е.А. Оценка эффективности и безопасности применения биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) для лечения болезни Гоше. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(1). Статья в печати. [Sysoeva E.P., Ponomarev R.V., Lukina K.A., Chavynchak R.B., Korotkova S.B., Markova O.A., Gapchenko E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukina E.A. Evaluation of the effectiveness and safety of the use of the biosimilar drug Glurazyme® (imiglucerase) for the treatment of Gaucher disease. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2020;65(1). Article is in print. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 18.11.2019. Принята в печать: 12.12.2019.
Article was received by the editorial staff: 18.11.2019. Accepted for publication: 12.12.2019.

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.

Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Г.Б. Сагоян¹, М.В. Рубанская¹, Д.В. Шевцов¹, М.А. Рубанский¹, П.А. Керимов¹,
А.М. Сулейманова¹, Р.И. Пименов¹, А.С. Тёмный¹, О.А. Кириллова¹, Е.В. Захарова¹,
О.П. Блиznyukov¹, Х.И. Жуманиёзов², А.П. Казанцев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Ташкентский педиатрический медицинский институт; Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян g.sagojan@ronc.ru

Врожденная мезобластная нефрома (ВМН) — редкая первичная опухоль почки у детей раннего возраста, характеризующаяся промежуточным биологическим поведением. Основным методом лечения является радикальное удаление опухоли. Цель данного исследования — анализ собственного опыта по лечению пациентов с диагнозом ВМН. Родители больных дали согласие на использование информации о них, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: врожденная мезобластная нефрома, редкие опухоли, дети

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Шевцов Д.В., Рубанский М.А., Керимов П.А., Сулейманова А.М., Пименов Р.И., Тёмный А.С., Кириллова О.А., Захарова Е.В., Блиznyukov О.П., Жуманиёзов Х.И., Казанцев А.П., Варфоломеева С.Р. Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):25–32.

Congenital mesoblastic nephroma. Own experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

G.B. Sagoyan¹, M.V. Rubanskaya¹, D.V. Shevtsov¹, M.A. Rubanskiy¹, P.A. Kerimov¹, A.M. Suleymanova¹, R.I. Pimenov¹,
A.S. Temnyy¹, O.A. Kirillova¹, E.V. Zakharova¹, O.P. Bliznyukov¹, H.I. Zhumaniyozov², A.P. Kazantsev¹, 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;

²Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

Congenital mesoblastic nephroma (CMN) is a rare primary kidney tumor in young children, characterized by intermediate biological behavior. The main treatment method is the radical removal of the tumor. The purpose of this study is to analyze our own experience in the treatment of patients with a diagnosis of CMN. Parents of patients agreed to the use of information about them, including photographs, in scientific research and publications.

Key words: congenital mesoblastic nephroma, rare tumors, children

For citation: Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Shevtsov D.V., Rubanskiy M.A., Kerimov P.A., Suleymanova A.M., Pimenov R.I., Temnyy A.S., Kirillova O.A., Zakharova E.V., Bliznyukov O.P., Zhumaniyozov H.I., Kazantsev A.P., Varfolomeeva S.R. Congenital mesoblastic nephroma. Own experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):25–32.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

М.А. Рубанский: к.м.н., врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.suleymanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Р.И. Пименов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

А.С. Тёмный: врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

О.А. Кириллова: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kirillovaoo@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
 Е.В. Захарова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_zaharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4847-1691>
 О.П. Близиуков: д.м.н., заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: blisnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
 Х.И. Жуманиёзов: ассистент кафедры госпитальной детской онкологии и онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, e-mail: mail@tashpmi.uz; <https://orcid.org/0000-0003-1185-9016>
 А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 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: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagoyan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
 M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Researcher and Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>
 M.A. Rubanskiy: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
 R.I. Pimenov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>
 A.S. Temnyy: Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
 O.A. Kirillova: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirillovaoo@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
 E.V. Zakharova: Cand. of Sci. (Med.), Researcher Department of Radiology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zaharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4847-1691>
 O.P. Bliznyukov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: blisnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
 H.I. Zhumaniyozov: assistant of the Department of Pediatric Oncology of the Tashkent Pediatric Medical Institute, e-mail: mail@tashpmi.uz; <https://orcid.org/0000-0003-1185-9016>
 A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 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: s.varfolomeeva@ronc.ru; <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 статьи, составление резюме
 М.В. Рубанская, М.А. Рубанский: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, литературное редактирование
 Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный, Х.И. Жуманиёзов: анализ научного материала, описание клинического случая
 А.П. Казанцев, П.А. Керимов: хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая
 О.А. Кириллова, Е.В. Захарова: предоставление данных визуализации и их описание
 О.П. Близиуков: предоставление данных гистологической картины опухоли с их описанием
 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 article, composing an abstract
 M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing
 D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, R.I. Pimenov, A.S. Temnyy, H.I. Zhumaniyozov: analysis of the data obtained, description of the clinical case
 A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: surgical support of patients
 O.A. Kirillova, E.V. Zakharova: submitting imaging data and the description
 O.P. Bliznyukov: submitting histology data
 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

Опухоли почек у детей составляют 6–8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста [1]. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль почек у детей — опухоль Вильмса, на ее долю приходится 85% от всех случаев опухолей почек у детей [1, 2].

Врожденная мезобластная нефрома (ВМН) — редкое ЗНО, составляющее 3 % всех новообразований почек у детей [3, 4]. ВМН наиболее распространенная опухоль почки у детей первых 6 месяцев жизни [4, 5]. В 15 % случаев диагностируется при пренатальном скрининге беременных во время ультразвукового исследования (УЗИ) [5, 6].

Bolande et al. в 1967 г. впервые использовали термин ВМН и описали образование почек, имеющее отличное от классической трехфазной нефробластомы строение опухоли [7].

Гистологически выделяют 3 типа ВМН: классический, клеточный и смешанный [4]. Следует отметить, что для клеточного и смешанного типов ВМН характерно выявление мутации в опухолевых клетках, наличие гибридного гена *ETV6/NTRK3* [6, 8].

Основной метод лечения ВМН — хирургическое радикальное удаление опухоли [9].

Цель настоящей публикации — анализ собственного опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) по лечению пациентов с диагнозом ВМН.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с верифицированным на базе лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина диагнозом ВМН за период с июля 2002 г. по апрель 2018 г. (188 мес).

В анализ включены 16 пациентов: все больные получали лечение в условиях НИИ ДООГ, 1 пациент поступил с рецидивом после проведенного хирургического лечения по месту жительства (см. клинический случай).

Диагноз установлен на основании гистологического исследования согласно критериям классификации опухолей почек Всемирной организации здравоохранения.

Всем пациентам проводилась оценка результатов инструментальных методов обследования, включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Для оценки статуса гена *ETV6* всем больным выполнено цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Оценивался объем проведенного хирургического лечения. Для этого использовалась следующая классификация: R0 — микроскопически радикальная операция; R1 — микроскопически нерадикальная; R2 — макроскопически нерадикальная операция.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с ВМН.

Результаты

В исследование включены 16 пациентов за период с июля 2002 г. по апрель 2018 г. Из них 1 больной поступил в отделение с рецидивом заболевания.

Медиана возраста на момент развития первых симптомов составила 1,1 мес (диапазон — 0–7 мес), тогда как медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 2,9 мес (диапазон — 1–8 мес). Распределение по полу выглядело следующим образом: 10/16 (62,5 %) — мальчики, 6/16 (37,5 %) — девочки.

В 25 % (4/16) случаев опухоль была выявлена пренатально при плановом скрининге беременных. В 25 % (4/16) — в связи с жалобами на увеличение живота ребенка и в 50 % (8/16) образование было выявлено случайно при плановом УЗИ органов брюшной полости (ОБП).

Всем пациентам проведены КТ/МРТ ОБП — сканирование с контрастным усилением, а также КТ органов грудной клетки (ОГК). Ни у одного из них данных за наличие отдаленных метастазов получено не было.

Характеристика больных представлена в табл. 1 и 2: латеральность опухолевого процесса выявлялась одинаково часто как справа, так и слева — в 50 % (8/16) случаев.

Всем пациентам на первом этапе выполнено хирургическое лечение в объеме: 13/16 (81,3 %) больным — срединная лапаротомия, нефроуретерэктомия; 2/16 (12,5 %) — лапароскопическая нефроуретерэктомия и 1/16 (6,2 %) — лапароскопическая резекция почки (длительность наблюдения за этим пациентом составила 110 мес, ребенок жив).

Всем детям хирургическое лечение выполнено в объеме R0-резекции, что подтверждено данными микроскопического исследования.

У 8 (50 %) пациентов была установлена I стадия заболевания, у 7 (43,7 %) — II стадия и у 1 (6,3 %) — III стадия (интраоперационный разрыв капсулы опухоли (по месту жительства)).

У 12/16 (75 %) больных гистологический тип ВМН соответствовал классическому, у 3/16 (18,8 %) обнаружен клеточный тип и у 1 (6,2 %) пациента — смешанный тип.

При проведении цитогенетического исследования методом FISH у 2/3 (66,6 %) пациентов с клеточным типом ВМН выявлен ген *ETV6*.

Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 48,3 мес (диапазон — 7–118 мес), все пациенты живы.

Клинический случай

Мальчик родился от 4-й беременности, протекавшей на фоне многоводия в III триместре, вторых родов, родоразрешение оперативное путем кесарева сечения на 39-й неделе беременности. Масса тела при рождении — 3500 г, рост — 54 см. По шкале Ангар — 7/8 баллов.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВМН (n = 16), включенных в исследование (собственные данные)

Table 1. Characterization of patients with congenital mesoblastic nephroma (n = 16) included in the study (own data)

№ пациента Пол Patient No. Gender	Возраст на момент постановки диагноза (месяцы) Age at time of diagnosis (months)	Гистология/тип Histology/Type	Латеральность Laterality	Стадия Stage	Методика постановки диагноза Method of diagnosis
1 Девочка Girl	1,0	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
2 Девочка Girl	1,6	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
3 Мальчик Boy	2,1	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
4 Девочка Girl	3,5	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
5 Девочка Girl	2,4	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
6 Мальчик Boy	2,7	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
7 Мальчик Boy	3,5	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
8 Мальчик Boy	3,8	ВМН/клеточный Congenital mesoblastic nephroma/cellular	Слева Left	III	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
9 Мальчик Boy	7,8	ВМН/смешанный Congenital mesoblastic nephroma/mixed	Слева Left	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
10 Мальчик Boy	1,8	ВМН/клеточный Congenital mesoblastic nephroma/cellular	Слева Left	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
11 Мальчик Boy	2,9	ВМН/клеточный Congenital mesoblastic nephroma/cellular	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
12 Мальчик Boy	0,8	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
13 Мальчик Boy	7,8	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
14 Мальчик Boy	4,2	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
15 Девочка Girl	2,9	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
16 Девочка Girl	3,8	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor

В возрасте 1 месяца ребенку выполнено плановое УЗИ ОБП, выявлено образование левой почки. Врачом-детским онкологом (по месту жительства) рекомендовано динамическое наблюдение.

В возрасте 3 месяцев по данным УЗИ ОБП в динамике выявлено увеличение образования левой почки, в связи с чем ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства, выполнено обследование.

КТ ОБП: объемное образование левой почки, неоднородное по структуре, кистозно-солидного строения, размерами 68 × 57 × 69 мм (объем – 139 см³).

По данным рентгенографии ОГК патологии и очаговых изменений не выявлено.

После проведения необходимого объема диагностических исследований, учитывая возраст пациента, на первом этапе выполнено оперативное лечение в объеме нефроуретерэктомии слева (доступ – поперечный разрез в левой половине брюшной полости выше пупка; осложнение – интраоперационный разрыв капсулы опухоли с излитием опухолевой массы в брюшную полость).

Гистологические характеристики опухоли соответствовали ВМН, клеточный тип, локальная стадия III (интраоперационный разрыв капсулы опухоли (рис. 1)).

Таблица 2. Характеристика пациентов с ВМН (n = 16), включенных в исследование (собственные данные)

Table 2. Characterization of patients with congenital mesoblastic nephroma (n = 16) included in the study (own data)

№ пациента Пол Patient No. Gender	Первые симптомы First symptoms	Ген ETV6 ETV6 gene	Объем терапии Therapy volume	Ответ на терапию Response to therapy	Статус пациента на момент написания статьи (длительность наблюдения, мес) Patient status at time of writing (duration of observation, months)
1 Девочка Girl	Пrenатально, на 32-й неделе по данным УЗИ Prenatal, at the 32 nd week according to ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жива без признаков заболевания (56,5) Alive without disease (56.5)
2 Девочка Girl	Пrenатально, на 23-й неделе по данным УЗИ Prenatal, at the 23 rd week according to ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жива без признаков заболевания (118,1) Alive without disease (118.1)
3 Мальчик Boy	Пrenатально, на 40-й неделе по данным УЗИ Prenatal, on the 40 th week according to ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (85,2) Alive without disease (85.2)
4 Девочка Girl	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жива без признаков заболевания (101,0) Alive without disease (101.0)
5 Девочка Girl	Увеличение размеров живота Enlargement of the abdomen	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жива без признаков заболевания (48,4) Alive without disease (48.4)
6 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (24,3) Alive without disease (24.3)
7 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (110,3) Alive without disease (110.3)
8 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Да Yes	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Рецидив через 6 мес от первой операции (по месту жительства) Relapse after 6 months from the first operation (at the place of residence) Жив без признаков заболевания (26,8) Alive without disease (26.8)
9 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (24,2) Alive without disease (24.2)
10 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Да Yes	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (22,8) Alive without disease (22.8)
11 Мальчик Boy	Первые сутки жизни, увеличение размеров живота First day of life, enlargement of the abdomen	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (48,2) Alive without disease (48.2)
12 Мальчик Boy	Пrenатально, на 40-й неделе по данным УЗИ Prenatal, on the 40 th week according to ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (13,1) Alive without disease (13.1)
13 Мальчик Boy	Увеличение размеров живота Enlargement of the abdomen	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (7,2) Alive without disease (7.2)
14 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ Asymptomatic/planned ultrasound	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания (69,3) Alive without disease (69.3)
15 Девочка Girl	Увеличение размеров живота Enlargement of the abdomen	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жива без признаков заболевания (48,8) Alive without disease (48.8)
16 Девочка Girl	Увеличение размеров живота Enlargement of the abdomen	Нет No	Удаление опухоли, R0 Tumor removal, R0	Полный ответ Complete response	Жива без признаков заболевания (35,8) Alive without disease (35.8)

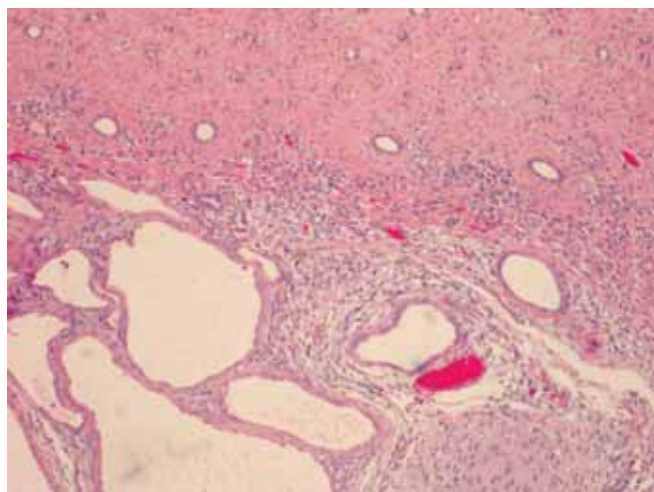


Рис. 1. Гистологическая картина ВМН, клеточный тип. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. The histological picture of congenital mesoblastic nephroma, cellular type. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

Учитывая гистологический вариант опухоли, принято решение оставить ребенка под динамическим наблюдением.

Однако через 6 мес после оперативного лечения при контрольном обследовании по данным УЗИ ОБП в ложе удаленной левой почки визуализировалось гипозоногенное образование размерами $50 \times 44 \times 33$ мм (объем — $37,8 \text{ см}^3$). Родители от предложенного повторного оперативного вмешательства по месту жительства отказались.

В возрасте 11 месяцев ребенок госпитализирован во 2-е хирургическое отделение опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дальнейшего дообследования и определения тактики специального лечения.

Ребенку проведено комплексное обследование.

Определение концентраций онкомаркеров в крови: альфа-фетопrotein, нейронспецифическая енолаза, бета-хорионический гонадотропин, ферритин, лактат-дегидрогеназа — в пределах возрастной нормы.

КТ ОБП с внутривенным контрастированием: забрюшинно паравerteбрально слева на уровне Th12-L3 позвонков (в области ложа удаленной левой почки с опухолью) выявлено объемное образование с неровными контурами размерами $57 \times 42 \times 61$ мм (объем — 76 см^3). Структура опухоли неоднородна за счет множественных низкоплотных и кистозных зон (рис. 2).

КТ ОГК: очаговые и инфильтративные изменения не выявлены.

После проведения необходимого объема диагностических исследований на клиническом консилиуме принято решение о проведении хирургического этапа лечения, принимая во внимание возможность выполнения радикального удаления опухоли.

Ребенку выполнен оперативный этап лечения в объеме: срединная лапаротомия, удаление опухоли, адреналэктомия. Согласно протоколу операции опухоль удалена макроскопически радикально.

Гистологическое заключение соответствовало первичному заключению, в краях резекции опухоль не

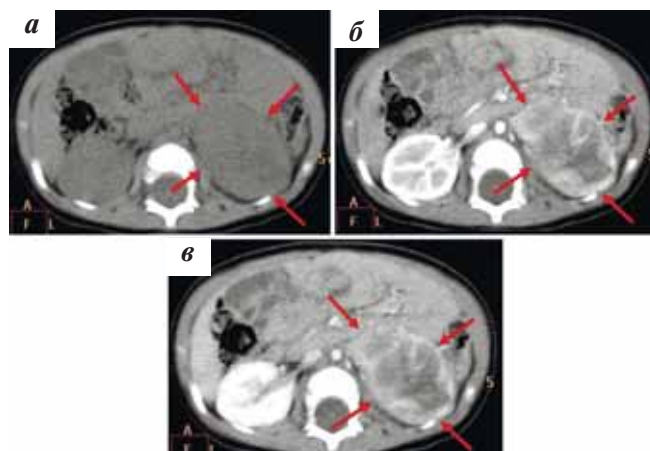


Рис. 2. КТ ОБП с контрастным усилением: а — нативная фаза; б — артериальная фаза; в — выделительная фаза. В забрюшинном пространстве слева в ложе удаленной опухоли левой почки выявляется объемное крупнобугристое образование, неоднородное по структуре за счет перепонок и зон жидкостной и паренхиматозной плотности. Образование неоднородно накапливает контрастный препарат по перепонкам и в периферических отделах

Fig. 2. CT scan of the abdominal organs with contrast enhancement: а — native phase; б — arterial phase; в — excretory phase. In the retroperitoneal space on the left, in the bed of the removed tumor of the left kidney, a large coarse formation appears which is heterogeneous in structure due to jumpers and zones of liquid and parenchymal density. Education heterogeneously accumulates a contrast drug in the jumpers and in the peripheral regions

обнаружена. Объем оперативного вмешательства был интерпретирован как R0-резекция.

Цитогенетическое исследование методом FISH: как в первичном операционном материале, так и в рецидивной опухоли обнаружена перестройка гена ETV6.

Таким образом, с учетом гистологического варианта опухоли, радикально выполненного хирургического лечения и объема резекции (R0), было принято решение дальнейшего специального лечения (химиотерапевтического) пациенту не проводить, ребенок в удовлетворительном соматическом статусе был выписан из отделения. На данный момент длительность наблюдения составляет 27 мес, сохраняется полный ответ по основному заболеванию.

Обсуждение

ВМН — редкая первичная опухоль почки у детей раннего возраста, характеризующаяся промежуточным биологическим поведением [3, 4]. На долю ВМН приходится 3 % всех случаев опухолей почек у детей [3–5]. В литературе не имеется описаний с двусторонним поражением почек при ВМН, в отличие от опухоли Вильмса.

ВМН диагностируется у детей первых 6 месяцев жизни, в данной когорте пациентов в 50 % случаев всех новообразований почек диагностируются именно ВМН [4, 5]. В 15 % случаев они обнаруживаются пренатально или в первые дни жизни ребенка, что демонстрирует эмбриональное происхождение опухоли [5, 6]. Чаше ВМН встречается у мальчиков, чем у девочек [9]. В нашей когорте пациентов пренатально новообразование выявлено у 4 (25 %) из 16 пациентов, и в большинстве случаев — 62,5 % (10/16) — у маль-

чиков, что вполне коррелирует с международными данными.

Согласно большинству опубликованных случаев, средний возраст пациентов составляет менее 1 месяца [9].

Для ВМН нехарактерно метастазирование, однако в случаях рецидива заболевания описаны метастазы в головной мозг, легкие [9].

Для ВМН характерно наличие реципрокной транслокации $t(12;15) (p13, q25)$ с формированием химерного гена *ETV6/NTRK3*. У части пациентов с ВМН описана трисомия по 11-й хромосоме, редко — трисомия по хромосомам 2, 8, 9, 10, 17, 18, 20 [6, 8, 10, 11]. Следует отметить, что химерный ген *ETV6/NTRK3* и представленные выше трисомии описаны только у пациентов с клеточным и смешанным типами ВМН [8]. Клеточный и классический типы ВМН рассматриваются как почечный аналог инфантильной фибросаркомы с поражением мягких тканей, учитывая схожую гистологическую картину и молекулярно-генетические особенности этих видов новообразований (ген *ETV6/NTRK3*) [12]. В нашем исследовании всем пациентам было проведено цитогенетическое исследование методом FISH и только у 2 больных с клеточным типом ВМН выявлен ген *ETV6*.

В журнале *Nature Communications* в 2018 г. были опубликованы результаты исследовательской группы, по их данным при ВМН клеточного типа, без выявленного гена *ETV6/NTRK3*, в некоторых случаях обнаруживается мутация в генах *BRAF* или *NTRK1*. В 70 % случаев при классическом и смешанном типах ВМН выявляется мутация *EGFR* [13].

В настоящее время в научной литературе описываются единичные случаи, указывающие на наличие предрасполагающих факторов к развитию данного вида опухоли. Так, описаны 3 клинических случая ВМН, ассоциированных с синдромом Беквита—Видемана [14]. I.B. Fuchs et. al в 2013 г. опубликовали работу о семейной форме ВМН [15].

Выделяют 3 гистологических типа ВМН: классический, клеточный и смешанный [4].

Микроскопически ВМН классического типа состоит из веретеновидных клеток, образующих пучки, эти клетки склонны к инфильтрирующему росту в нормальную паренхиму почки. Характерно отсутствие некрозов, умеренное количество митозов.

Клеточный тип ВМН в большинстве случаев представлен солидным характером роста, оказывающим компримирующее воздействие на здоровую паренхиму почки. Микроскопически для ВМН клеточного типа характерны некрозы и большое число клеток, находящихся в фазе митоза.

Смешанный тип ВМН — это промежуточный вариант между двумя вышеописанными.

В большинстве случаев при ВМН отмечается бессимптомное течение, увеличение живота в объеме. К редким клиническим проявлениям относятся: водянка плода, гиперкальциемия, артериальная гипертензия, гематурия [5, 9].

В литературе имеется описание единичного клинического случая пациента с ВМН клеточного типа с транслокацией $t(12;15) (p13, q25)$ и феноменом спонтанной регрессии [16].

Диагностика включает в себя обязательное выполнение КТ/МРТ ОБП с внутривенным контрастированием, мультиспиральной КТ ОГК в целях исключения ЗНО почки с возможными отдаленными метастазами. В 80 % случаев ВМН выявляется на I/II стадии заболевания [5, 17]. При данном виде новообразования отсутствуют специфические радиологические критерии, однако имеется ряд признаков, характерных для того или иного морфологического варианта ВМН. Так, классический тип представлен преимущественно солидным компонентом. Для клеточного типа характерно преобладание неоднородного кистозно-солидного варианта. Кистозные участки могут соответствовать кистам, некрозам и кровоизлияниям [5].

Дифференциальный диагноз ВМН включает в себя целый ряд нозологий: злокачественная рабдоидная опухоль почки, нефробластома, нефробластоматоз, пороки развития почки, нейробластома (в случае локализации опухоли в области верхнего полюса почки).

Важно отметить, что на первом этапе лечения всем пациентам с опухолью почек в возрасте до 6 месяцев рекомендуется выполнение хирургического вмешательства [9]. В нашей когорте больных всем пациентам (100 %) первым этапом проведена операция.

Основным методом лечения на сегодняшний день является радикальная туморуретернефрэктомия с удалением околопочечной клетчатки [9].

Прогноз при ВМН благоприятный. Пятилетняя общая выживаемость детей с ВМН составляет 95 %, бессобытийная — 94 % [9, 18]. Рецидивы возникают в 4 % случаев, в основном в течение первого года после постановки диагноза и выполненного хирургического лечения. Рецидив при ВМН может быть как локальным, так и метастатическим, чаще появляется у пациентов с клеточным вариантом строения опухоли. К неблагоприятным прогностическим факторам можно отнести: возраст старше 3 месяцев на момент постановки диагноза, клеточный тип ВМН и III стадию заболевания, что подтверждают собственные данные на примере приведенного клинического случая.

Согласно клиническим рекомендациям UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (The Renal Tumor Study Group of the International Society of Pediatric Oncology), пациентам с III стадией заболевания и классическим типом ВМН, а также с клеточным типом ВМН в случае R0-резекции, послеоперационное лечение не требуется, рекомендуется динамическое наблюдение. Больным с клеточным вариантом строения ВМН и положительными краями резекции после операции, рекомендуется повторное вмешательство в целях достижения R0. В тех случаях, когда R0-резекция не достигнута даже при повторной операции, следует рассмотреть вопрос о проведении химиотерапии в режиме VA (винкристин, актиномицин) в течение 28 нед.

Выводы

Опыт НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина демонстрирует важность комплексного обследования, междисциплинарного подхода, своевременной диагностики пациентов с ВМН. Кроме того, важным фактом является то, что при выполнении радикальной операции прогноз заболевания в целом благоприятный.

Всем пациентам в возрасте до 6 месяцев с опухолью почек на первом этапе необходимо выполнение радикального хирургического лечения.

Роль послеоперационной химиотерапии у пациентов с III стадией заболевания до конца не определена и требует междисциплинарного подхода и анализа в рамках современных клинических исследований.

ВМН — гетерогенная опухоль, в связи с чем для лучшего понимания ее биологического поведения необходимо дальнейшее изучение молекулярно-генетического профиля ВМН на большей когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pastore G., Znaor A., Spreafico F., Graf N., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2103–14. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.010.
- Vujanic G.M., Sandstedt B. The pathology of Wilms tumor (nephroblastoma): the international Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol* 2010;63(2):102–9. doi: 10.1136/jcp.2009.064600.
- Reinhard H., Semler O., Bürger D., Bode U., Flentje M., Göbel U., Gutjahr P., Leuschner I., Maass E., Niggli F., Scheel-Walter H.G., Stöckle M., Thüroff J.W., Tröger J., Weirich A., von Schweinitz D., Zoubek A., Graf N. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 2004;216(3):132–40. doi: 10.1055/s-2004-822625.
- Pettinato G., Manivel J.C., Wick M.R., Dehner L.P. Classical and cellular (atypical) congenital mesoblastic nephroma: a clinicopathologic, ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study. *Hum Pathol* 1989;20(7):682–90. doi: 10.1016/0046-8177(89)90156-1.
- Furtwaengler R., Reinhard H., Leuschner I., Schenk J.P., Goebel U., Claviez A., Kulozik A., Zoubek A., von Schweinitz D., Graf N.; Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Nephroblastoma Study Group. Mesoblastic nephroma – a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Cancer* 2006;106(10):2275–83. doi: 10.1002/cncr.21836.
- Watanabe N., Haruta M., Soejima H., Fukushi D., Yokomori K., Nakadate H., Okita H., Hata J.I., Fukuzawa M., Kaneko Y. Duplication of the paternal IGF2 allele in trisomy 11 and elevated expression levels of IGF2 mRNA in congenital mesoblastic nephroma of the cellular or mixed type. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(10):929–35. doi: 10.1002/gcc.20481.
- Bolande R.P., Brough A.J., Izant R.J. Jr. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* 1967;40(2):272–8. PMID: 4378178.
- Anderson J., Gibson S., Sebire N.J. Expression of *ETV6-NTRK* in classical, cellular and mixed subtypes of congenital mesoblastic nephroma. *Histopathology* 2006;48(6):748–53. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02400.x.
- Gooskens S.L., Houwing M.E., Vujanic G.M., Dome J.S., Dierkens T., Coulomb-Valentin A., Godzinski J., Pritchard-Jones K., Graf N., van den Heuvel-Eibrink M.M. Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7). doi: 10.1002/pbc.26437.
- Dal Cin P., Lipcsei G., Hermand G., Boniver J., Van den Berghe H. Congenital mesoblastic nephroma and trisomy 11. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;103(1):68–70. doi: 10.1016/s0165-4608(97)00350-6.
- Speleman F., Van Den Berg E., Dhooge C., Osterhuis W., Redeker B., De Potter C.R., Tamminga R.Y., Van Roy N., Mannens M. Cytogenetic and molecular analysis of cellular atypical mesoblastic nephroma. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21(3):265–9. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199803)21:3<265::aid-gcc13>3.0.co;2-o.
- Knezevich S.R., Garnett M.J., Pysher T.J., Beckwith J.B., Grundy P.E., Sorensen P.H. *ETV6-NTRK3* gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998;58(22):5046–8. PMID: 9823307.
- Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farndon S.J., Guzzo C., Jorgensen M., Anderson J., Slater O., Duncan C., Bausenwein S., Streitenberger H., Ziegler B., Furtwängler R., Graf N., Stratton M.R., Campbell P.J., Jones D.T., Koelsche C., Pfister S.M., Mifsud W., Sebire N., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Rosenwald A., Gessler M., Behjati S. Recurrent intragenic rearrangements of *EGFR* and *BRAF* in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018;9(1):2378. doi: 10.1038/s41467-018-04650-6.
- Sutherland R.W., Wiener J.S., Hicks M.J., Hawkins E.P., Chintagumpala M. Congenital mesoblastic nephroma in a child with the Beckwith–Wiedemann syndrome. *J Urol* 1997;158(4):1532–3. PMID: 9302166.
- Fuchs I.B., Henrich W., Brauer M., Stöver B., Guschmann M., Degenhardt P., Dudenhausen J.W. Prenatal diagnosis of congenital mesoblastic nephroma in 2 siblings. *J Ultrasound Med* 2003;22(8):823–7. doi: 10.7863/jum.2003.22.8.823.
- Whittle S., Gosain A., Brown P.Y., Debelenko L., Raimondi S., Wilimas J.A., Jenkins J.J., Davidoff A.M. Regression of a congenital mesoblastic nephroma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):364–8. doi: 10.1002/pbc.22486.
- England R.J., Haider N., Vujanic G.M., Kelsey A., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Powis M. Mesoblastic nephroma: a report of the United Kingdom children's cancer and leukaemia group (CCLG). *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):744–8. doi: 10.1002/pbc.22871.
- Bayindir P., Guillerman R.P., Hicks M.J., Chintagumpala M.M. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of a distinctive neoplasm of infancy. *Pediatr Radiol* 2009;39(10):1066–74. doi: 10.1007/s00247-009-1348-9.

Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, Е.М. Сенчуров, А.Ю. Субора, Е.А. Михайлова, А.А. Гогун, Р.И. Изможерова, К.М. Борокшинова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Наталья Дмитриевна Фасеева nfaseeva@mail.ru

Введение. Несмотря на значительные достижения в лечении нейробластомы (НБ) за последние десятилетия, прогноз для пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным: общая 5-летняя выживаемость, согласно статистическим данным, не превышает 30 %.

Цель исследования — демонстрация опыта применения анти-GD2-моноклональных антител и оценка их токсичности на примере группы пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материал и методы. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2018 г. у 8 пациентов с НБ группы высокого риска в качестве поддерживающей терапии были использованы анти-GD2-антитела. Возраст больных варьировал от 1,8 до 10 лет. После завершения индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу NB-2004 всем пациентам проводился локальный контроль опухоли в объеме хирургического удаления первичного очага, 3 больным локальный контроль дополнен дистанционной лучевой терапией на остаточную массу опухоли. На этапе консолидирующего лечения однократная высокодозная ПХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была проведена 4 больным, в том числе гаплоидентичную ТГСК получил 1 пациент, тандемную аутологичную ТГСК — 3 пациента. Следует отметить, что у 2 (25 %) больных имело место первично-резистентное течение опухолевого процесса, и ремиссия была достигнута лишь после проведения 3 линий ПХТ. У 1 (12,5 %) пациента через 8 мес после завершения основной лечебной программы по протоколу NB-2004 диагностирован рецидив НБ в виде солитарного очага в правой лобной доле головного мозга. Таким образом, 3 человека из исследуемой группы получали анти-GD2-антитела после применения нескольких линий ПХТ. У всех детей к моменту начала терапии анти-GD2-антителами отсутствовали признаки прогрессирования опухолевого процесса.

Результаты. Суммарно больным был проведен 21 курс иммунотерапии. Основным показанием для инфузии анти-GD2-антител являлось достижение стойкого положительного клинко-инструментального ответа на предшествующую комплексную терапию, пациенты с прогрессированием заболевания из исследования исключались. Препарат вводился в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (всего 240 ч) в суточной дозе 10 мг/м². При применении антител были отмечены следующие нежелательные явления: гематологическая токсичность в 90,4 % наблюдений, лихорадка — в 71,4 %, диарея — в 23,8 % случаев, синдром повышенной капиллярной проницаемости — у 19 % больных, периферическая полинейропатия и синдром высвобождения цитокинов выявлены в 14,9 %, болевой синдром — в 9,5 % наблюдений. Все осложнения были толерабельными и купируемыми, отмены препарата или редукции доз не потребовалось. В настоящее время 7 пациентов находятся в стойкой полной ремиссии, у 1 больной после 1-го курса иммунотерапии было выявлено прогрессирование злокачественного процесса.

Выводы. Иммунотерапия моноклональными анти-GD2-антителами является хорошо переносимой и относительно безопасной процедурой при проведении адекватного сопроводительного лечения. Согласно мировому опыту эффективность ее сомнений не вызывает.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска, постконсолидация, иммунотерапия, анти-GD2-антитела

Для цитирования: Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Субора А.Ю., Михайлова Е.А., Гогун А.А., Изможерова Р.И., Борокшинова К.М. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):33–9.

Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma

N.D. Faseeva, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, E.M. Senchurov, A.Yu. Subora, E.M. Mikhailova, A.A. Gogun, R.I. Izmozherova, K.M. Borokshinova

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

Introduction. Despite great achievements in treatment of neuroblastoma (NB) for the last decades, the outcome for high-risk patients remains adverse: 5-year overall survival does not exceed 30 %.

The purpose of the study. Demonstration of anti-GD2 monoclonal antibodies immunotherapy and assessment of its toxicity in patients treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Material and methods. Anti-GD2 antibodies have been used as post consolidation in 8 high-risk NB patients aged from 1.8 to 10 years old since 2018 to present. After completion of induction chemotherapy according to NB-2004 protocol, all patients underwent local tumor control with surgery and additional local radiotherapy in 3 cases. Four patients were received a single high-dose chemotherapy with autologous

bone marrow transplant; one patient was received high-dose chemotherapy with haploidentical stem cell transplantation. Three patients were received the tandem high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation. Two (25 %) patients had a primary resistant NB, and remission was achieved only after three lines of chemotherapy. One (12.5 %) child was diagnosed with a recurrence of NB of a solitary lesion in the right frontal lobe of the brain 8 months after the completion of the treatment according to the NB-2004 protocol. Thus, 3 people from the study group received anti-GD2 antibodies after applying several lines of chemotherapy. All children at the start of anti-GD2 antibody therapy were no progressive disease.

Results. A total of 21 courses of immunotherapy were conducted. No progressive disease was the main condition of anti-GD2 antibodies immunotherapy, such patients were excluded from the research. The antibodies were administered as a continuous infusion during 10 days (240 hours) in a daily dose of 10 mg/m². When using the antibodies, the following adverse events were noted: hematotoxicity in 90.4 % cases, fever in 71.4 %, diarrhea in 23.8 %, capillary leak syndrome in 19 % patients, neuropathy and cytokine release syndrome were detected in 14.9 % cases, pain – in 9.5 % patients. All complications were tolerable and cured, dose reduction was not required. Now 7 patients are in remission, in one patient after the first cycle of immunotherapy progressive disease was revealed.

Conclusions. The immunotherapy monoclonal anti-GD2 antibodies are well tolerable and safe procedure with adequate maintenance therapy. According to international experience the efficiency does not raise her doubts.

Key words: children, neuroblastoma, high risk group, post consolidation, immunotherapy, anti-GD2 antibodies

For citation: Faseeva N.D., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Subora A.Yu., Mikhailova E.M., Gogun A.A., Izmozherova R.I., Borokshinova K.M. Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):33–9.

Информация об авторах

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. 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, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации 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

Е.М. Сенчуров: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

А.Ю. Субора: врач-гематолог отделения гематологии, онкологии с палатой интенсивной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: antonsubora@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

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

А.А. Гогун: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gogunalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2434-0558>

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

К.М. Борокшинова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

Information about the authors

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

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 of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-code: 9442-5015

E.D. Gumbatova: 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

E.M. Senchurov: 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: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

A.Yu. Subora: Hematologist of Department of Hematology, Oncology intensive care N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: antonsubora@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

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

A.A. Gogun: 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: gogunalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2434-0558>

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

K.M. Borokshinova: 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: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

Вклад авторов

Н.Д. Фасеева: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор литературных публикаций, написание текста статьи
С.А. Кулева: разработка дизайна исследования, ведение больных, анализ полученных данных, написание текста статьи, научная редакция статьи
С.В. Иванова: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор литературных публикаций, написание текста статьи
Е.М. Сенчугов: ведение больных, участие в оперативном этапе лечения
Э.Д. Гумбатова, А.Ю. Субора, Е.А. Михайлова, А.А. Гогун, Р.И. Изможерова, К.М. Борокшинова: ведение больных

Authors' contributions

N.D. Faseeva: patient management, analysis of scientific material, analysis of the data, a review of literary publications, writing the text of the article
S.A. Kuleva: research design development, patient management, analysis of the data, writing the text of the article, scientific edition of the article
S.V. Ivanova: patient management, analysis of scientific material, analysis of the data, a review of literary publications, writing the text of the article
E.M. Senchurov: patient management, participation in the operational stage of treatment
E.D. Gumbatova, A.Yu. Subora, E.A. Mikhailova, A.A. Gogun, R.I. Izmoherova, K.M. Borokshinova: patient management

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке благотворительных фондов «Свет», «Русфонд» и «WorldVita» и консалтингового агентства «Ко-фактор».

Funding. The research was conducted with the sponsorship of charity organizations "Svet", "Rusfond" and "WorldVita", consulting agency "Co-factor".

Введение

Нейробластома (НБ) — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального периода жизни из стволовых клеток нервного гребня. Это самая частая экстракраниальная солидная опухоль, которая в структуре всей злокачественной патологии у детей составляет 7–8 %. Исключительными чертами нейрогенных опухолей являются спонтанная регрессия образования (обычно у детей в возрасте до 12 месяцев); способность к созреванию (дифференцировке) в доброкачественный вариант — ганглионеврому, индуцированную под действием радиохимиотерапии; агрессивный неуправляемый рост и бурное метастазирование.

В последние несколько лет появились маркеры, определяющие не только биологическую характеристику и поведение НБ, но и прогноз заболевания. В настоящее время помимо клинических параметров (возраст, локализация, распространенность) большое распространение при стратификации пациентов на группы риска получили гистологические (классификация INPC-Shimada system, количество клеток с митозом и апоптозом), молекулярно-биохимические (плоидность) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена *MYCN*, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты.

Учитывая разнообразные сценарии развития исхода заболевания (от спонтанной регрессии до летального исхода от прогрессирования), в терапии НБ используются риск-адаптированные принципы. Стратификация пациентов проводится с учетом факторов риска до начала лечения (как правило, это клинические и молекулярно-генетические данные) и на основании ответа опухоли во время лечения (response-adapted).

К сожалению, несмотря на значительные достижения в лечении НБ за последние десятилетия, прогноз для больных группы высокого риска остается неблагоприятным: общая 5-летняя выживаемость, согласно статистическим данным, не превышает 30 % [1–3].

Основная задача на сегодняшний день — повысить показатели выживаемости именно в этой прогностически тяжелой когорте пациентов.

Группой исследователей под руководством Z.L. Wu в 1986 г. методом тонкослойной хроматографии на клеточной мембране клеток НБ был обнаружен дисаialogанглиозид GD2. Концентрация ганглиозида коррелировала со степенью злокачественности опухоли: чем выше дифференцировка НБ, тем меньше была выражена экспрессия GD2 на ее поверхности [4]. Эти результаты позволили предположить, что GD2 является специфическим маркером для НБ и может стать мишенью для таргетной терапии. Данный антиген экспрессируется на мембране клеток НБ, меланомы, нейроэндокринных опухолей, десмопластической круглоклеточной опухоли, саркомы Юинга [4, 5]. В норме дисаialogанглиозид GD2 представлен в ограниченном количестве на клеточных структурах, среди которых нейроны центральной нервной системы (ограниченные гематоэнцефалическим барьером), меланоциты и периферические сенсорные клетки. Эти факты указывают на возможность использования антигена GD2 для иммунной атаки на клетки НБ. Эффективность применения различных моноклональных антител к GD2 была продемонстрирована в ряде доклинических исследований [5–7].

Впервые эффективность анти-GD2-антител была доказана исследователями Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) в 2009 г., когда и была предложена новая методика поддерживающего лечения НБ группы высокого риска с использованием химерных анти-GD2 моноклональных антител [6–14].

Цель исследования — демонстрация опыта применения анти-GD2 моноклональных антител и оценка их токсического профиля на примере группы больных НБ, находящихся на лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материал и методы

С февраля 2018 г. по настоящее время в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онко-

логии им. Н.Н. Петрова для терапии пациентов с НБ, стратифицированных в группу высокого риска, в постконсолидацию используются моноклональные анти-GD2-антитела. Такое лечение получили и получают 8 пациентов (табл. 1).

Возраст больных на начало поддерживающего лечения составил от 1,8 до 10 лет, средний возраст — 4,2 года (см. табл. 1). Девочек было 3 (37,5 %), мальчиков — 5 (62,5 %). Сроки наблюдения за детьми варьировали от 12 до 40 мес (средний период наблюдения — 19 мес, медиана периода наблюдения — 18 мес). Все 8 (100 %) пациентов имели первичную локализацию опухоли в забрюшинном пространстве, у 6 (75 %) из них инициально был поражен надпочечник. Во всех наблюдениях были диагностированы распространенные стадии злокачественного процесса: 4-я стадия — у 7 (87,5 %) больных, 3-я стадия — у 1 (12,5 %). Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены у 100 % пациентов, КМ был вовлечен в патологический процесс у 6 (75 %) больных, вторичные поражения костей определялись у 3 (37,5 %), специфические очаги в печени — у 2 (25 %). Амплификация онкогена *MYCN* была обнаружена в 4 (50 %) случаях; делеция 1p была подтверждена в 2 (25 %) наблюдениях. Все дети после комплексного обследования были стратифицированы в группу высокого риска и получали стандартную специфическую терапию согласно протоколу NB-2004. После завершения индукционной ПХТ пациентам проводилось локальное лечение опухоли в различных режимах. Пяти (62,5 %) больным было выполнено хирургическое удаление первичного очага, 3 (37,5 %) детям из-за наличия остаточной опухоли лечение эскалировано дистанционной лучевой терапией в суммарной очаговой дозе 36 Гр. Режимы консолидирующей высокодозной ПХТ у больных различались: сингулярная (single) высокодозная ПХТ была проведена 4 (50 %) больным, в том числе гапло-ТГСК — в 1 случае, тандемную ауто-ТГСК получили 3 (37,5 %) пациента. Проведение однократной высокодозной ПХТ связано с малоэффективной мобилизацией стволовых кровяных клеток в периферическую кровь. Количество полученных клеток оказалось недостаточным для реализации 2-й аутотрансплантации. Проведение гапло-ТГСК у 1 (12,5 %) девочки было обусловлено длительным персистированием опухолевых клеток в КМ. У всех детей (100 %) к моменту начала терапии анти-GD2-антителами КМ был санирован, а локальная терапия проведена в полном объеме.

Следует отметить, что у 2 (25 %) пациентов имело место первично-резистентное течение опухолевого процесса, и ремиссия была достигнута лишь после проведения 3 линий ПХТ с применением блоков N8 протокола NB-2004 и/или программы RIST (иринотекан, темозоломид, сиролimus, дазатиниб). У 1 (12,5 %) больного через 8 мес после завершения основной лечебной программы по протоколу NB-2004 диагностирован рецидив НБ в виде солитарного очага в правой лобной доле головного мозга. Таким

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы больных
Table 1. General characteristics of the studied group of patients

Признак <i>Characteristic</i>	Число пациентов <i>Number of patients (n = 8)</i>	
	абс. / <i>abs.</i>	%
Пол / Gender		
Мужской <i>Male</i>	5	62,5
Женский <i>Female</i>	3	37,5
Возраст / Age		
< 5 лет <i>< 5 year</i>	6	75
≥ 5 лет <i>≥ 5 year</i>	2	25
Средний возраст <i>Median age</i>	4,2	
Локализация / Localisation		
Надпочечник <i>Adrenal</i>	6	75
Паравертебрально <i>Paravertebral</i>	2	25
Стадия / Stage (INSS)		
3-я стадия <i>3rd stage</i>	1	12,5
4-я стадия <i>4th stage</i>	7	87,5
Метастазы / Metastasis		
Лимфогенные <i>Lymphogenous</i>	8	100
Костный мозг (КМ) <i>Bone marrow</i>	6	75
Кости <i>Bone</i>	3	37,5
Печень <i>Liver</i>	2	25
Амплификация <i>MYCN</i> / <i>MYCN</i> amplification		
Не обнаружена <i>Not detected</i>	3	37,5
Обнаружена <i>Detected</i>	4	50
Неизвестна <i>Unknown</i>	1	12,5
Делеция 1p / Deletion 1p		
Не обнаружена <i>Not detected</i>	2	25
Обнаружена <i>Detected</i>	2	25
Неизвестна <i>Unknown</i>	4	50
Локальный контроль / Local control		
Операция <i>Surgery</i>	5	62,5
Операция + лучевая терапия <i>Surgery + radiation therapy</i>	3	37,5
Консолидирующая терапия / Consolidation therapy		
Однократная высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) <i>Singly high-dose chemotherapy</i>	4	50
Тандемная высокодозная ПХТ <i>Tandem high-dose chemotherapy</i>	3	37,5
Высокодозная ПХТ с гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) <i>High-dose chemotherapy with haploidentical stem cell transplantation</i>	1	12,5
Течение основного заболевания / Disease course		
Без событий <i>No event</i>	5	62,5
Резистентное течение <i>Disease resistant course</i>	2	25
Рецидив <i>Relapse</i>	1	12,5
Статус заболевания перед проведением иммунотерапии <i>Disease status before immunotherapy</i>		
Полная ремиссия <i>Complete response</i>	8	100

образом, 3 ребенка из исследуемой группы получали анти-GD2-антитела после применения нескольких линий ПХТ.

Основным показанием для инфузии анти-GD2-антител являлось достижение полного или стойкого частичного ответа на предшествующую комплексную терапию; пациенты с прогрессированием заболевания и персистированием поражения КМ исключались из исследования. Критериями для начала курса иммунотерапии были удовлетворительное общее состояние, отсутствие проявлений инфекционного процесса, отсутствие признаков нейропатии или нейропатической боли, индуцированных ранее проведенной терапией, адекватное восстановление функции гемопоэза, печени, почек, легких, отсутствие нарушений со стороны гемостаза.

Результаты

Возможны 2 варианта введения анти-GD2-антител: в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (240 ч) в суточной дозе по 10 мг/м² и 5 ежедневных инфузий по 20 мг/м², вводимых в течение 8 ч в первые 5 дней каждого курса терапии. Непрерывный режим инфузии антител в течение 10 дней ассоциируется с меньшим числом осложнений, поэтому в постконсолидации нами был выбран режим именно непрерывной длительной инфузии анти-GD2-антител в течение 10 дней в дозе 10 мг/м²/сут. Терапия была дополнена адекватным сопроводительным лечением: противоболевыми, гипосенсибилизирующими препаратами, включая опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, антиконвульсанты (габапентин), H1-гистаминоблокаторы. За 2 ч до начала непрерывного внутривенного введения антител выполнялась болюсная инфузия морфина в дозе 0,02–0,05 мг/кг/ч, а затем одновременно с инфузией скорость морфина увеличивалась до 0,03 мг/кг/ч. В зависимости от восприятия боли пациентом доза могла быть скорректирована.

К моменту публикации результатов исследования больным были проведены от 1 до 5 курсов, суммарно все дети получили 21 курс, медиана количества курсов на 1 пациента составила 2,5 курса. В 100 % случаев были диагностированы те или иные осложнения различной степени выраженности (табл. 2).

К наиболее частым нежелательным явлениям можно было отнести гематологическую токсичность, которая возникла в 19 (90,4 %) наблюдениях. Следует отметить, что она не превышала III степени. На 2-м месте по частоте встречаемости стояла лихорадка – 15 (71,4 %) случаев. Подъемы температуры тела нередко доходили до фебрильных цифр, сопровождалась выраженной потливостью и хорошо купировались введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Диарея отмечена в 5 (23,8 %) случаях. Жидкий стул, как правило, совершался от 1 до 4 раз в день и возникал на заключительных этапах курса – к 7–9-му дню иммунотерапии. Последствий

Таблица 2. Характеристика токсичности анти-GD2-антител
Table 2. Characteristics of the anti-GD2 antibodies therapy toxicity

Осложнения Complication	Число пациентов Number of patients (n = 21)	
	абс. / abs.	%
Гематологическая токсичность Hematological toxicity	19	90,4
Лихорадка Fever	15	71,4
Диарея Diarrhea	5	23,8
Кашель Cough	4	19
Синдром системной капиллярной проницаемости Systemic capillary permeability syndrome	4	19
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	3	14,9
Боль Pain	2	9,5
Синдром высвобождения цитокинов Cytokine release syndrome	3	14,9

диарейного синдрома в виде водно-электролитных нарушений отмечено не было. В 4 (19 %) наблюдениях на фоне терапии моноклональными антителами пациенты испытывали кашель, носящий сухой надсадный характер с волнообразным течением и сопровождающий ребенка в течение всего курса. Для купирования кашлевого синдрома использовались ингаляции физиологическим раствором и прием противокашлевых препаратов центрального действия. Синдром системной капиллярной проницаемости возник в 4 (19 %) случаях; он проявлялся периферическими отеками, снижением артериального давления, полицитемией. Периферическая полинейропатия выявлена у 3 (14,9 %) детей, клиническими симптомами ее были слабость, онемение, покалывание и боль в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. В большинстве наблюдений периферическая полинейропатия значительную выраженность имела в первые 3–4 дня цикла и разрешалась постепенно – к 5–6-му дню курса. «Цитокиновый шторм», или синдром высвобождения цитокинов, в виде бронхоспазма, лихорадки и кожной сыпи в группе исследуемых больных возник в 3 (14,9 %) наблюдениях. Кожные проявления сводились к зуду в области лица, шеи и туловища, а у 1 ребенка данный синдром проявился в виде кореподобной сыпи. Болевой синдром II степени, развившийся в 2 (9,5 %) наблюдениях, был представлен болезненными ощущениями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Купирование болевого синдрома проводилось путем усиления противоболевой терапии. Все осложнения были толерабельными; отмены препарата или редукции доз не потребовалось ни в одном случае.

Такие крайне редкие осложнения, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, сывороточная болезнь, синдром задней обратимой энцефалопатии, веноокклюзионная болезнь в исследуемой когорте не наблюдались.

В настоящее время все дети дифференцированно и индивидуализированно наблюдаются и получают

комплекс лечебно-реабилитационных мер. Два (9,5 %) пациента из исследуемой группы завершили лечение с использованием в постконсолидации анти-GD2-антител, 5 (23,8 %) человек на момент публикации продолжают иммунотерапию. Максимальные периоды наблюдения за детьми от момента окончания терапии составили 17,1 и 11,4 мес. Все пациенты, за исключением 1 больной, не имеют признаков прогрессирования злокачественного процесса. У 1 девочки с резистентным течением основного заболевания (ремиссия достигнута с использованием 3 линий ПХТ) после проведения 1 курса иммунотерапии диагностирован рецидив НБ с тотальным поражением КМ. К сожалению, в данном случае временная составляющая действия моноклональных антител против минимальной остаточной опухоли была слишком короткой, и адаптивный иммунный ответ не успел сформироваться.

Обсуждение

Гуморальный иммунный ответ в виде продукции антител к GD2 в естественных условиях не развивается, поскольку дисиаialogанглиозид является аутоантигеном. Введение в организм пациента искусственно созданных моноклональных антител, чаще всего химерных, содержащих фрагменты человеческих и мышиных иммуноглобулинов, вызывает развитие реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности [6, 15]. Антитела связывают антиген GD2 на мембране клеток НБ и активируют клетки, экспрессирующие рецепторы к константному фрагменту иммуноглобулинов (в первую очередь NK-клетки и макрофаги). После формирования иммунологического синапса между NK-клеткой и клеткой опухоли реализуется уничтожение последней через систему перфоринов и гранзимов. Функции макрофагов в данном сценарии не ограничиваются фагоцитозом опсонизированных клеток и их фрагментов, а также апоптотических телец, а включают одновременно с дендритными клетками внутриклеточный процессинг антигенов опухоли и презентацию их в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II классов CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитам (феномен кросс-презентации), что потенцирует цитотоксический противоопухолевый иммунный ответ.

К сожалению, согласно нашему опыту, спектр побочных эффектов использования моноклональных антител к гликопептиду GD2 оказался достаточно широк и многообразен. Среди механизмов, лежащих в основе возникновения нежелательных эффектов, можно выделить 3 основных. Во-первых, это формирование иммунных комплексов вследствие развития у пациентов иммунного ответа против мышиного фрагмента моноклональных антител. Решению этой проблемы поспособствовало бы совершенствование генно-инженерных методов, позволивших создать «гуманизированные антитела», обладающие менее выраженной иммуногенностью. Вторым механизмом, индуцирующим развитие побочных эффектов, явля-

ется чрезмерная активация системы комплемента. Его повышенная и неконтролируемая активность опасна и может приводить к повреждению не только опухолевых клеток, но и здоровых тканей. И третьим механизмом, приводящим к развитию нежелательных побочных эффектов, является связывание антител с нормальными неопухолевыми клетками, экспрессирующими на своей поверхности дисиаialogанглиозид GD2 [3]. Основными факторами токсичности применения антител к GD2 являются нейропатическая боль (52 %), вызванная связыванием дисиаialogанглиозида на мембране периферических сенсорных нейронов и требующая введения высоких доз наркотических анальгетиков, реакции гиперчувствительности (25 %) и синдром повышенной проницаемости капилляров (23 %) [5, 9, 10]. Высокая вероятность развития таких осложнений предполагает перед началом и в течение всей инфузии анти-GD2-антител проведение адекватной сопроводительной терапии, включающей в себя различные комбинации антигистаминных и анальгетических препаратов, в том числе и опиоидов.

Однако, несмотря на возможность развития тяжелых жизнеугрожающих состояний, применение анти-GD2-антител является вполне оправданным и многообещающим. Их использование на сегодняшний день является стандартом поддерживающей терапии НБ высокого риска в протоколах лечения, предложенных исследовательскими группами COG и SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Терапия антителами применяется после проведения высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК с/без дифференцировочной терапией 13-цис-Ретиноевой кислотой [5, 6, 8]. Группа COG продемонстрировала эффективность применения антител в комбинации с интерлейкином-2 (ИЛ-2) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, проявляющуюся в значимом увеличении показателей общей и бессобытийной выживаемости пациентов при медиане времени наблюдения в 2,1 года. Дальнейший мониторинг за данными пациентами выявил частичное нивелирование данного эффекта, однако выживаемость больных в группе, получавших иммунотерапию, по-прежнему остается более высокой.

Европейское исследование SIOPEN HR-NBL1 не выявило доказательств эффективности применения ИЛ-2 в комбинации с химерным антителом Ch14.18, однако профиль токсичности был более приемлемым при исключении ИЛ-2 из схемы терапии. Достаточно распространенными побочными явлениями были реакции гиперчувствительности замедленного типа (10 % — в 1-й группе и 20 % — во 2-й с ИЛ-2); синдром повышенной проницаемости капилляров диагностирован у 4 % больных из 1-й группы, у 15 % из группы детей, получавших ИЛ-2; лихорадка наблюдалась в 14 % и 40 % соответственно, инфекционные осложнения — в 25 % и 33 % наблюдениях соответственно, болевой синдром отмечен у 16 % больных из 1-й группы и у 26 % — из 2-й. Таким образом, режим сочетан-

ного введения ИЛ-2 и анти-GD2-антител сопряжен с большей токсичностью. Прекращение лечения из-за непереносимых нежелательных явлений в группе с ИЛ-2 происходило в 3 раза чаще. Завершить программу лечения удалось 80 % пациентам из 1-й группы и лишь 57 % из 2-й. Само по себе применение антител к GD2 увеличивало показатели выживаемости пациентов по сравнению с применением только дифференцировочной терапии [10].

Таким образом, основываясь на литературных данных и собственном опыте, в качестве постконсолидации при терапии детей с НБ группы высокого риска можно рекомендовать использование моноклональных антител к дисialogанглиозиду GD2 в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-Ретиноевой кислотой. Вопрос об усилении пассивной иммунотерапии цитокинами и эффекторными клетками на сегодняшний день остается открытым в связи с высоким профилем токсичности их применения.

В 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а так-

же Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) одобрили препарат динутуксимаб (химерное антитело Ch14.18 к GD2) для лечения пациентов с НБ группы высокого риска [11, 16].

В России данный препарат в настоящее время не зарегистрирован и его использование в нашей стране становится возможным только при выполнении соответствующих правовых требований.

Выводы

1. Применение анти-GD2-антител в клинической практике врача сопряжено с развитием достаточно серьезных, но контролируемых нежелательных явлений.
2. При адекватном сопроводительном лечении иммунотерапия моноклональными анти-GD2-антителами хорошо переносима и относительно безопасна.
3. Анализ мировой литературы показал улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов, получавших в качестве постконсолидации терапию анти-GD2-антителами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Esposito M.R., Aveic S., Seydel A., Tonini G.P. Neuroblastoma treatment in the post-genomic era. *J Biomed Sci* 2017;24:14. doi: 10.1186/s12929-017-0319-y.
2. McGinty L., Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(8):563–7. doi: 10.2146/ajhp160228.
3. Kushner B., Kramer K. Successful multifold dose escalation of anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 in patients with neuroblastoma: a phase I study. *J Clin Oncol* 2011;29:1168–74. PMID: 21343563.
4. Wu Z.L., Schwartz E., Seeger R., Seeger R., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res* 1986;46:440–3. PMID: 3940209.
5. Холоденко И.В., Доронин И.И., Холоденко Р.В. Клинические испытания антител к ганглиозиду GD2 для терапии онкологических заболеваний: перспективы и ограничения. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2010;6(1):79–83. [Kholodenko I.V., Doronin I.I., Kholodenko R.V. Clinical trials of antibodies to ganglioside GD2 for antitumor therapy: perspectives and limitations. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* = Modern Problems of Dermatovenerology, Immunology and Medical Cosmetology 2010;6(1):79–83. (In Russ.)].
6. Cheres D.A., Pierschbacher M.D., Herzig M.A., Mujoo K. Disialogangliosides GD2 and GD3 are involved in the attachment of human melanoma and neuroblastoma cells to extracellular matrix proteins. *J Cell Biol* 1986;102:688–96. PMID: 3005335.
7. Barry W.E., Jackson J.R., Asuelime G.E., Wu H.W., Sun J., Wan Z., Malvar J., Sheard M.A., Wang L., Seeger R.C., Kim E.S. Activated Natural Killer Cells in Combination with Anti-GD2 Antibody Dinutuximab Improve Survival of Mice after Surgical Resection of Primary Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(1):325–33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1317.
8. Horta Z.P., Goldberg J.L., Sondel P.M. Anti-GD2 mAbs and next-generation mAb-based agents for cancer therapy Immunotherapy 2016;8(9):1097–117. doi: 10.2217/imt-2016-0021.
9. Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Klingebiel T., Berthold F. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011;11:21. doi: 10.1186/1471-2407-11-21.
10. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Popovic M.B., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani R.M., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1617–29. doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
11. Keyel M.E., Reynolds C.P. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics* 2019;13:1–12. doi: 10.2147/BTT.S114530.
12. Peinemann F., van Dalen E.C., Enk H., Tytgat G. A. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy post-consolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;24(4):124–42. doi: 10.1002/14651858.CD012442.
13. Navid F., Sondel P.M., Barfield R., Shulkin B.L., Kaufman R.A., Allay J.A., Gan J., Hutson P., Seo S., Kim K.M., Goldberg J., Hank J.A., Billups C.A., Wu J., Furman W.L., McGregor L., Otto M., Gillies S.D., Handgretinger R., Santana V.M. Phase I trial of a novel anti-GD2 monoclonal antibody, hu14.18K322A, designed to decrease toxicity in children with refractory or recurrent neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1445–52. doi: 10.1200/JCO.2013.50.4423.
14. Smith V., Foster J. High-risk neuroblastoma treatment review. *Children (Basel)* 2018;5(9). pii: E114. doi: 10.3390/children5090114.
15. Хижникова А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Онкопедиатрия 2017;4(2):131–40. doi: 10.15690/onco.v4i2.1707. [Khizhnikova A.V., Kazantsev A.P. Treatment of high-risk neuroblastoma. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(2):131–40. (In Russ.)].
16. Ploessl C., Pan A., Maples K.T., Lowe D.K. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *Ann Pharmacother* 2016;50(5):416–22. doi: 10.1177/1060028016632013.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-40-47>

Терапия рецидивов/прогрессии болезни у пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь за 20-летний период: когортное исследование

И.В. Пролесковская, Н.Е. Конопля, О.И. Быданов

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

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

Актуальность. Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль симпатической нервной системы у детей. В Республике Беларусь около 50 % пациентов с данным заболеванием составляют группу высокого риска, 50 % имеют рецидив или прогрессию процесса, что является основной причиной их гибели.

Цель исследования — характеристика рецидивов/прогрессии НБ у детей в Республике Беларусь, анализ результатов лечения пациентов за период с 1997 по 2017 г.

Материалы и методы. С октября 1997 г. по декабрь 2017 г. в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь) получили терапию 1-й линии 293 протокольных и наблюдаемых пациента. Из них 73 (24,9 %) имели прогрессию либо рецидив заболевания. Эту группу пациентов использовали для анализа результатов терапии.

Результаты. Четырнадцатилетняя общая выживаемость пациентов с рецидивами/прогрессией заболевания составила 21 ± 6 % ($n = 73$), бессобытийная — 18 ± 5 % ($n = 73$). Статистически значимо чаще рецидивировали больные в возрасте старше 12 месяцев жизни на момент постановки диагноза, с 4-й стадией заболевания ($n = 53$) и имеющие N-MYC-амплификацию, диплоидный кариотип в опухоли ($p < 0,0001$). Неблагоприятные варианты рецидивов по локализации составили около 65 % (генерализованный — 41 %, остеомедуллярный — 12,3 %, рецидивы с поражением центральной нервной системы — 12,3 %). Наиболее курабельные варианты рецидивов наблюдались в 35 % случаев ($n = 25$). У пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза значимо чаще встречались рецидивы в зоне локализации первичной опухоли ($p < 0,0001$), реже отмечалось поражение костей ($p < 0,0001$). Наилучшими результатами при использовании стандартных методов терапии оказались рецидив в зоне первичной опухоли и мягкотканый рецидив (5-летняя безрецидивная выживаемость — 25 % и 36 % соответственно). Лечение остеомедуллярных и генерализованных рецидивов с использованием доступных нам методов оказалось неэффективным (бессобытийная выживаемость — 0 %).

Заключение. Необходимо дальнейшее детальное изучение биологии опухоли в целях создания таргетных препаратов и других биологически обоснованных подходов, в частности различных видов иммунотерапии, для лечения НБ.

Ключевые слова: нейробластома, дети, прогрессия, рецидив, прогноз

Для цитирования: Пролесковская И.В., Конопля Н.Е., Быданов О.И. Терапия рецидивов/прогрессии болезни у пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь за 20-летний период: когортное исследование. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):40–7.

Treatment of relapse/progression of the disease in patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus over a 20-year period: a cohort study

I.V. Proleskovskaya, N.E. Konoplya, O.I. Bydanov

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

Introduction. Neuroblastoma (NB) — is a malignant tumor of sympathetic nervous system in children. In our country there are about 50 % of patients in high risk group, 50 % have a relapse or a progression of the disease which is the main reason for their death.

The purpose of the study. Our aim was to characterize a relapse/progression of NB in children in the Republic of Belarus, the analysis of results of treatment of patients from 1997 till 2017.

Materials and methods. From October, 1997 to December, 2017 in Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology 293 protocol and observed patients received 1st line therapy. Out of them 73 patients had a progression or a relapse of the disease. This group of patients was taken for the analysis.

Results. 14-year overall survival of patients with a relapse/progression of the disease was 21 ± 6 % ($n = 73$), event free survival 18 ± 5 % ($n = 53$). Patients older than 12 months at the time of diagnosis were statistically significantly more likely to recur, with 4th stage disease and having N-MYC amplification, diploid karyotype in the tumor. Adverse relapse options for localization are about 65 % (generalized — 41 %, osteomedullary — 12.3 %, relapses with CNS damage — 12.3 %). The most curable variants of relapses are found in 35 % ($n = 25$) of cases. In patients from the group of favorable and intermediate prognosis, relapses in the zone of primary tumor localization were significantly more frequent ($p < 0.0001$), bone loss in the relapse of the disease was significantly less common ($p < 0.0001$). The best results with

the use of standard therapies are relapse with the primary tumor zone and soft tissue relapse (by 5 year relapse-free survival – 25 % and 36 % respectively). Treatment of osteomedullary and generalized relapses using the methods available to us is not effective (EFS is 0).

Conclusion. Further detailed study of the biology of the tumor is necessary, in order to create for the therapy of the disease targeted drugs and other biologically based approaches, such various types of immunotherapy.

Key words: neuroblastoma, children, progression, relapse, prognosis

For citation: Proleskovskaya I.V., Konoplya N.E., Bydanov O.I. Treatment of relapse/progression of the disease in patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus over a 20-year period: a cohort study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):40–7.

Информация об авторах

И.В. Пролесковская: к.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

Н.Е. Конопля: д.м.н., профессор, директор РНПЦ ДОГИ, e-mail: n.konoplya@mail.ru

О.И. Быданов: ведущий инженер отдела автоматизированных систем управления РНПЦ ДОГИ, e-mail: budanov@oncology.by

Information about the authors

I.V. Proleskovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Deputy Director of Clinical Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

N.E. Konoplya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: n.konoplya@mail.ru

O.I. Bydanov: Leading Engineer of Automated Control Systems of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: budanov@oncology.by

Вклад авторов

И.В. Пролесковская: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, составление резюме

Н.Е. Конопля: анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи

О.И. Быданов: статистическая обработка данных

Authors' contributions

I.V. Proleskovskaya: concept development and article design, data collection and processing, statistical data processing, data analysis and interpretation, writing the text of the article, composing a resume

N.E. Konoplya: data analysis and interpretation, scientific edition of the article

O.I. Bydanov: statistical data processing

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

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

Актуальность

Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль симпатической нервной системы у детей, 2-я по частоте встречаемости среди солидных опухолей в Республике Беларусь [1]. Ежегодно диагностируют до 20–22 первичных пациентов [1]. Прогноз заболевания зависит от терапевтической группы риска, которая определяется стадией заболевания, возрастом больного, биологическими характеристиками опухоли [2–4]. Для пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза достигнуты довольно высокие результаты лечения. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в этих группах составляет от 85 до 97 % [5, 6], тогда как в группе высокого риска колеблется от 25 до 50 % [7, 8]. В Республике Беларусь показатель равен 35–38 % [1]. К сожалению, около 50 % пациентов составляют группу высокого риска. Изначально более чем в 80 % случаев наблюдается ответ на терапию, однако впоследствии около 50 % больных имеют рецидив или прогрессию заболевания, что становится основной причиной их гибели [9].

Подходы к терапии рецидивов НБ являются вызовом современной детской онкологии. Во всем мире они не стандартизированы, отчего сложно организо-

вать большие клинические исследования для определения эффективности каждого из них [10–12].

Цель исследования — охарактеризовать рецидивы/прогрессии НБ у детей в Республике Беларусь (анализ результатов лечения пациентов за период с 1997 по 2017 г.).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с ретроспективным анализом данных.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь) (РНПЦ ДОГИ).

Критерии соответствия

Диагноз НБ устанавливали согласно существующим современным критериям [13, 14] с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Рецидив заболевания верифицировали с помощью тех же методов [13, 14].

Продолжительность исследования

С октября 1997 г. по декабрь 2017 г. в РНПЦ ДОГИ получили терапию 1-й линии 293 протокольных

и наблюдаемых пациента, из них 73 (24,9 %) имели прогрессию либо рецидив заболевания. Эта группа пациентов вошла в анализ.

Подбор участников в группы

После регистрации рецидива заболевания в зависимости от вида и времени его возникновения пациенты получали различные виды терапии:

- при локальном рецидиве в группе благоприятного либо промежуточного прогноза назначали хирургическое или лучевое лечение, либо их сочетание;
- в случае генерализованного рецидива (сочетание остеомедуллярного и мягкотканного распространения) заболевания до 2008 г. пациенты получали паллиативное лечение либо полихимиотерапию (ПХТ) 2-й линии;
- с 2008 г. стало возможным применение повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и специфической радиойодтерапии с метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ-терапия);
- с 2015 г. в Центре внедрен протокол лечения рецидивов заболевания, и в дальнейшем лечение осуществлялось именно по нему.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования. Проводили анализ общей выживаемости (ОВ) и БСВ пациентов с рецидивами НБ. Под событием понимали рецидив опухоли, прогрессирование опухоли.

Дополнительные показатели исследования:

- анализ факторов, влияющих на частоту развития рецидивов;
- оценка влияния вида рецидива по локализации на выживаемость пациентов с рецидивами НБ;
- оценка эффективности различных методов терапии рецидива.

Методы измерения целевых показателей

Целевые показатели устанавливали на основании данных, полученных из медицинской документации (историй болезни).

Статистические методы

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы R-statistics ver 3.4.2. The Foundation for Statistical Computing. Для оценки значимости различий были использованы χ^2 -тест, тест Манна–Уитни. Построение кривых выживаемости осуществляли по методу Каплана–Майера, их сравнение — с использованием теста log-rank. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол лечения рецидивов заболевания был одобрен локальным этическим комитетом (этический комитет РНПЦ ДОГИ) 20.01.2016 (02/2016).

Результаты

Формирование выборки

В исследование включены пациенты, получавшие лечение по поводу НБ в РНПЦ ДОГИ и имевшие прогрессию/рецидив заболевания ($n = 73$). Больные, зарегистрированные в это время и отказавшиеся от лечения, в исследование не вошли ($n = 14$).

Характеристика выборки исследования

В исследование включены 73 пациента с рецидивами/прогрессией заболевания, из них мальчиков — 45 (61,6 %), девочек — 28 (38,4 %). Возраст пациентов — от 0,04 до 10,36 года, медиана возраста — 3 года. Распределение по стадиям заболевания: 1-я стадия — 2 (2,7 %), 2-я — 2 (2,7 %), 3-я — 15 (20,6 %), 4-я — 53 (72,6 %), 4S стадия — 1 (1,4 %). Характеристика пациентов отражена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель <i>Indicators</i>	Пациенты с рецидивом/ прогрессией болезни (%) <i>Patients with relapse/pro- gression of the disease (%)</i>	Пациенты без рецидива (%) <i>Patients without relapse (%)</i>	<i>p</i>
<i>Всего Total</i>	73 (100)	220 (100)	
<i>Пол Gender</i>			
Мальчики <i>Boys</i>	45 (61,6)	110 (50)	0,0841
Девочки <i>Girls</i>	28 (38,4)	110 (50)	
<i>Возраст Age</i>			
Минимум, годы <i>Minimum, years</i>	0,04	0,01	
Медиана, годы <i>Median, years</i>	3	1,32	< 0,0001
Максимум, годы <i>Maximum, years</i>	10,36	12,36	
< 12 месяцев < 12 months	11 (15)	93 (42,3)	0,025
≥ 12 месяцев ≥ 12 months	62 (85)	127 (57,7)	
<i>Стадия по INSS INSS Stage</i>			
1-я <i>1st</i>	2 (2,7)	56 (25,5)	< 0,0001
2-я <i>2nd</i>	2 (2,7)	35 (15,9)	0,0033
3-я <i>3rd</i>	15 (19,7)	61 (27,7)	0,2252
4-я <i>4th</i>	53 (72,6)	57 (25,9)	< 0,0001
4S	1 (1,4)	11 (5)	0,1751
<i>Статус по N-MYC (протоонкогенный белок) N-MYC status (proto-oncogenic protein)</i>			
N-MYC+	25 (34,3)	25 (11,4)	< 0,0001
N-MYC—	41 (56,1)	167 (75,9)	
Нет данных <i>No data</i>	7 (9,6)	28 (12,7)	
<i>Пloidность опухолевых клеток Tumor cell ploidy</i>			
3n	1 (1,4)	37 (16,8)	0,0005
2—4n	44 (60,3)	84 (38,2)	< 0,0001
Гетерогенная <i>Heterogeneous</i>	3 (4,1)	10 (4,5)	0,8765
Нет данных <i>No data</i>	20 (27,4)	60 (27,3)	

Основные результаты исследования

Четырнадцатилетняя ОВ пациентов с рецидивами/прогрессией заболевания составила $21 \pm 6\%$ ($n = 73$), БСВ — $18 \pm 5\%$. Для лечения пациентов с НБ за указанный период применялись следующие протоколы лечения: NB-90 — 1 пациент, рецидив — 1; ENSG-9 — 49 больных, рецидивы/прогрессии — 14 (28,6%); EINS — 29 пациентов, рецидивы/прогрессия — 3 (10,4%); NB-1999-02 — 23 ребенка, рецидивы/прогрессия — 12 (52,2%); NB-2004M — 191 пациент, рецидивы/прогрессия — 44 (23%).

Как видно из табл. 1, статистически достоверно чаще рецидивировали пациенты в возрасте старше 12 месяцев на момент постановки диагноза, с 4-й стадией заболевания и имеющие *N-MYC*-амплификацию, диплоидный кариотип в опухоли.

Традиционно выделяют 2 типа рецидивов/прогрессии заболевания:

- измеримый (measurable): пациенты с большим объемом опухоли, поддающимся измерению, имеющие мягкотканый компонент, отвечающий RECIST-критериям (от англ. *Response evaluation criteria in solid tumours* — критерии оценки ответа солидных опухолей). Опухоль можно измерить с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии;
- поддающийся оценке (evaluable): пациенты имеют заболевание, выявляемое только с помощью МЙБГ-исследования и/или трепанобиопсии костного мозга с миелограммой при необходимости [14].

На рис. 1 отражена характеристика рецидивов по локализации в исследуемой популяции. Неблагоприятные варианты рецидивов по локализации составляют около 65 % (генерализованный — 41 %, остеомедуллярный — 12,3 %, рецидивы с поражением центральной нервной системы — 12,3 %). Наиболее курательные варианты рецидивов, по данным литературы, встречаются в 35 % случаев (в зоне первичной опухоли — 23,3 %, мягкотканые варианты — 11 %) [15, 16].

В табл. 2 представлена характеристика рецидивных пациентов в зависимости от группы риска, к которой они принадлежали во время постановки диагноза.

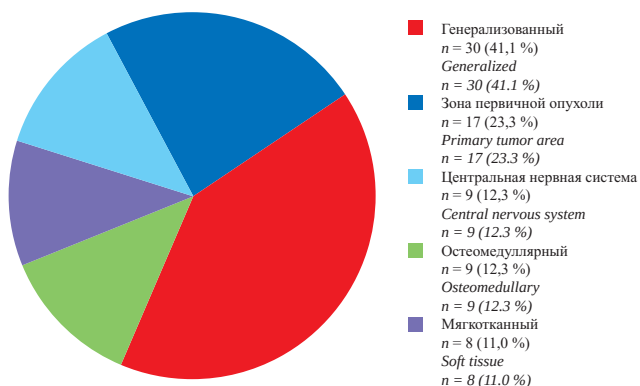


Рис. 1. Характеристика рецидивов по локализации

Fig. 1. Characteristics of relapses by localization

Таблица 2. Характеристика рецидивных пациентов в зависимости от первоначальной группы риска

Table 2. Characterization of relapse patients depending on the initial risk group

Показатель Indicators	Всего Total n = 73 (%)	Группа высокого риска High risk group n = 57 (%)	Группа низкого и промежуточного риска Low and intermedi- ate risk group n = 16 (%)	p (между группа- ми) (between groups)
Время от постановки диагноза до рецидива, мес Time from diagnosis to relapse, months				
Среднее Mean	23,4	23,1	24,7	0,6124
Медиана Median	17,0	17,9	14,9	
Минимум Minimum	0,03	0,03	1,64	
Максимум Maximum	110,6	110,6	103,9	
Время от постановки диагноза до рецидива по периодам, мес Time from diagnosis to relapse by period, months				
< 6	7 (9,58)	5 (8,77)	2 (12,5)	0,6545
≥ 6 < 12	17 (23,2)	14 (24,56)	3 (18,75)	0,6269
≥ 12 < 18	17 (23,28)	10 (17,54)	7 (43,75)	0,0284
≥ 18 < 24	10 (13,69)	10 (17,54)	0 (0)	0,0713
≥ 24	22 (30,13)	18 (31,57)	4 (25)	0,6123
Локализация рецидива/прогрессии Localization of relapse/progression				
Первичная опухоль Primary tumor	17 (23,28)	7 (12,28)	10 (62,5)	< 0,0001
Метаста- тический Metastatic	56 (76,71)	50 (87,72)	6 (37,5)	
Поражение костей при рецидиве/прогрессии Relapse/progression of bone damage				
Да Yes	43 (58,9)	39 (68,42)	4 (25)	< 0,00018
Нет No	30 (41,1)	18 (31,58)	12 (75)	
Уровень NSE на момент диагностики рецидива NSE level at the time of relapse diagnosis				
Норма Norm	3 (4,1)	2 (3,51)	1 (6,25)	0,6254
Повышен Promoted	36 (49,32)	30 (52,36)	6 (37,50)	0,2847
Нет данных No data	34 (46,5)	25 (43,86)	9 (56,25)	

Примечание. NSE (neuron specific enolase — нейронспецифическая енолаза) — онкомаркер нейроэндокринных опухолей легких.
Note. NSE (neuron specific enolase) — oncomarker of neuroendocrine tumors lungs.

Так как развитие рецидива у пациентов, относящихся к группе благоприятного и промежуточного прогноза, является достаточно редким, потенциально курательным состоянием, эти больные были объединены в одну группу.

При возникновении локального рецидива в группе благоприятного прогноза использовались хирургический и/или лучевой метод лечения, в случае возникновения генерализованного или остеомедуллярного рецидивов пациенты получали терапию согласно плану для группы высокого риска.

Как видно из табл. 2, различий по времени возникновения рецидива между двумя группами не отмечалось. У пациентов групп благоприятного и проме-

жуточного прогноза достоверно чаще встречались рецидивы в зоне локализации первичной опухоли ($p < 0,0001$), достоверно реже отмечалось поражение костей в рецидиве заболевания ($p < 0,0001$), что является неблагоприятным прогностическим признаком для исхода терапии [16]. В исследуемой группе наблюдался только 1 больной со стадией 4S, у него отмечалась генерализация процесса до 4-й стадии. Он получил лечение согласно терапевтическому плану для группы высокого риска, на данный момент пациент находится в ремиссии.

До 2008 г. при возникновении рецидива, особенно в группе высокого риска, чаще использовалась паллиативная терапия. С 2008 г. подходы к терапии изменились, стали возможны такие терапевтические опции, как ^{131}I -МЙБГ-терапия и повторная аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ) для тех пациентов, кто ответил на терапию 2-й линии (рис. 2).

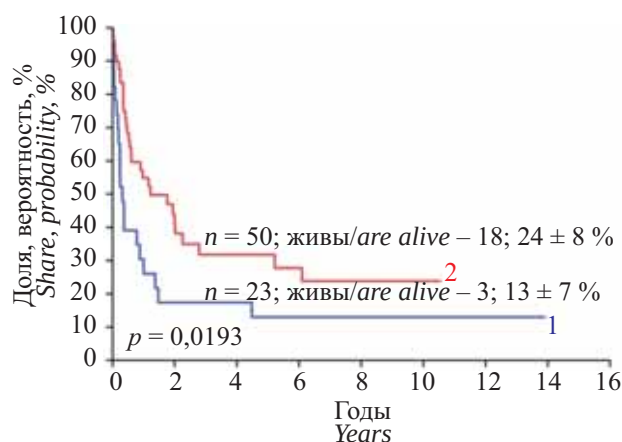


Рис. 2. ОВ в зависимости от подхода к терапии рецидива/прогрессии: 1 – лечение рецидива до 2008 г.; 2 – лечение рецидива после 2008 г.

Fig. 2. OS depending on approach to therapy of a relapse/progression: 1 – treatment of a relapse till 2008; 2 – treatment of a relapse after 2008

В табл. 3 отражены результаты лечения в зависимости от возраста пациентов, статуса по N-MYC и времени возникновения рецидива от даты диагноза.

Таким образом, из представленных в таблице данных видно, что ни возраст на момент рецидива, ни статус опухоли по N-MYC-антигену достоверно не оказывали влияния на выживаемость пациентов. Только время возникновения рецидива до 12 мес и после 12 мес от даты постановки диагноза достоверно снижало ОВ и БСВ [15, 17].

На рис. 3 отражены результаты ОВ больных с рецидивом/прогрессией в зависимости от первоначальной группы риска. Пациенты групп низкого и промежуточного риска при возникновении рецидива/прогрессии болезни имеют достоверно более высокие показатели ОВ, что согласуется с данными литературы [17–19].

Детально рассмотрим пациентов с рецидивами/прогрессией в группе высокого риска (рис. 4). Так, наилучшие результаты при использовании стандарт-

Таблица 3. Характеристика результатов лечения рецидивов
Table 3. Characterization of relapse treatment outcomes

Группа Groupe	Число пациентов Number of patients n = 73	События Events	БСВ EFS	Живы Are alive	ОВ OS
Возраст на момент диагностики Age at the time of diagnosis					
< 18 месяцев < 18 months	18	11	38 ± 12 %	7	38 ± 12 %
≥ 18 месяцев ≥ 18 months	55	44	9 ± 5 %	14	12 ± 6 %
p			0,2980		0,5231
Статус по N-MYC N-MYC status					
N-MYC+	26	20	9 ± 8 %	6	7 ± 7 %
N-MYC–	41	30	22 ± 7 %	14	28 ± 8 %
Нет данных No data	6				
p			0,1615		0,1282
Время от постановки диагноза до первого рецидива/прогрессии Time from diagnosis before the first relapse/progression					
< 12 мес < 12 months	26	22	12 ± 7 %	4	13 ± 7 %
≥ 12 мес ≥ 12 months	47	33	20 ± 7 %	17	23 ± 7 %
p			0,0029		0,0001

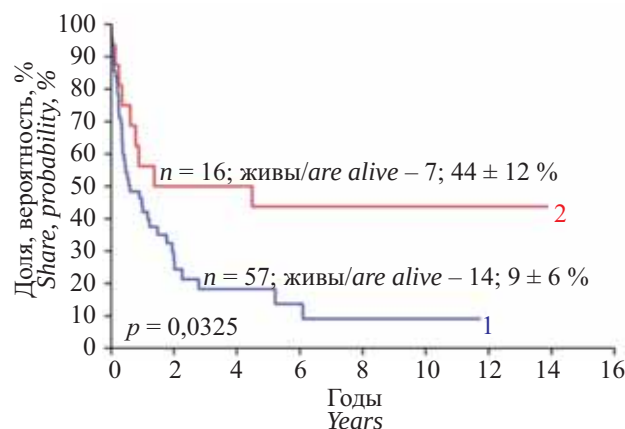


Рис. 3. ОВ после рецидива/прогрессии в зависимости от первичной группы риска: 1 – высокий риск; 2 – низкий промежуточный риск

Fig. 3. OS after of a relapse/progression depending on primary risk group: 1 – high risk; 2 – low and intermediate risk

ных методов терапии получены при рецидиве в зоне первичной опухоли и мягкотканном рецидиве: 5-летняя выживаемость в этом случае колеблется от 25 до 36 % [15, 16]. Лечение же остеомедуллярных и генерализованных рецидивов с использованием доступных нам методов оказалось неэффективным.

Как известно, вид терапии является основным фактором, влияющим на исход заболевания. Нами проанализированы результаты лечения в зависимости от примененной терапевтической опции (рис. 5). Наиболее высокие результаты достигнуты в группе пациентов с локальными рецидивами при применении методов локального контроля: 5-летняя БСВ в этой группе составила 50 %.

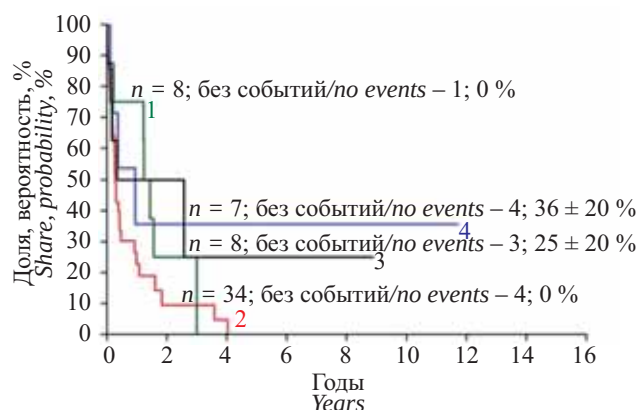


Рис. 4. БСВ в группе высокого риска в зависимости от локализации рецидива/прогрессии: 1 — остеомедуллярный; 2 — генерализованный; 3 — мягкотканый; 4 — первичная опухоль

Fig. 4. EFS at high risk group depending on the location of relapse/progression: 1 — osteomedullary; 2 — generalized; 3 — soft tissue; 4 — primary tumor

Обсуждение

Подход к системным рецидивам изменялся на протяжении 20 лет в соответствии с мировым опытом. Так, вначале для пациентов с системными рецидивами применялась только паллиативная терапия, выживаемость после которой составляла 0 % (см. рис. 5). При использовании различных режимов ПХТ 2-й линии 5-летняя выживаемость практически не отличалась от паллиативной группы и составляла 6 % (см. рис. 5). Дальнейшая интенсификация химиотерапии путем внедрения высокодозной ПХТ для химиочувствительных пациентов привела к улучшению БСВ и достигла 43 % (см. рис. 5). Такой высокий показатель БСВ в 3-й группе объясняется ее неоднородностью: смешанная группа пациентов, часть из которых с изначально локальными формами болезни и у которых высокодозная терапия ранее не использовалась, а часть — из группы высокого риска. Пациенты 4-й группы имели только высокий риск рецидива с ответом на терапию 2-й линии не ниже частичного. Использование в группе высокого риска всего имеющегося арсенала терапии — ПХТ, ^{131}I -МЙБГ-терапии, повторной ауто-ТГСК — позволило достичь 2-летней выживаемости в 21 % случаев (см. рис. 5).

С 2015 г. в Центре внедрен протокол для лечения рецидивов НБ (NB-REZ-2015). Стратегия лечения согласно протоколу определяется изначальной группой риска, видом рецидива и биологическими факторами риска. Для пациентов группы благоприятного прогноза при локальном рецидиве возможно использование локальных методов контроля. Для группы промежуточного риска и группы благоприятного прогноза с генерализованным рецидивом предусмотрено использование протокола высокого риска. Для группы высокого риска — проведение 2 курсов ПХТ (N8: топотекан, циклофосфан, этопозид), при наличии ответа — еще 2 курса (ICE: ифосфамид, карбоплатин, этопозид). При достижении частичного ответа и выше — проведение оперативного лечения, МЙБГ-терапия (при показаниях), повторная ауто-ТКМ и в последую-

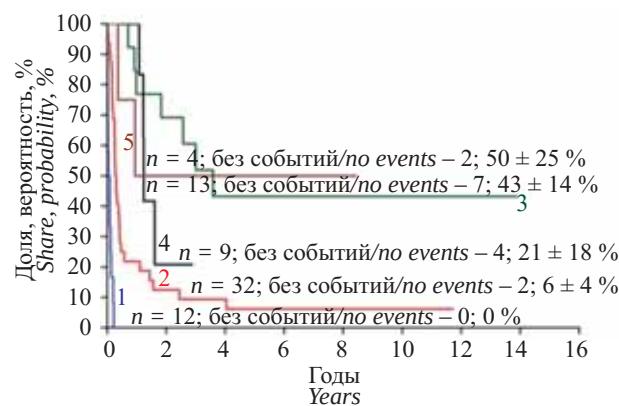


Рис. 5. БСВ в зависимости от вида терапии рецидива: 1 — паллиатив; 2 — ПХТ; 3 — ПХТ + ауто-ТКМ; 4 — ПХТ + МЙБГ-терапия + ауто-ТКМ; 5 — хирургия + лучевая терапия

Fig. 5. EFS depending on the type of relapse therapy: 1 — palliative; 2 — polychemotherapy; 3 — polychemotherapy + autologous bone marrow transplantation; 4 — polychemotherapy + MIBG therapy + autologous bone marrow transplantation; 5 — surgery + radiation therapy

ющем в качестве поддерживающей — метронормальная терапия (пропранолол, цеlexоксид, низкие дозы циклофосфида и винбластин). Лечение по данному протоколу получили 7 пациентов, все с 4-й стадией заболевания. Рецидивы/прогрессии имели следующие локализации: мягкотканые — 2, остеомедуллярные — 2, генерализованные — 3. Отмечены следующие события: прогрессия — 2, рецидив — 1, без событий — 4. Были проведены 5 повторных ТКМ (1 рецидив после 2-й ТКМ). Следует отметить, что существуют трудности с повторным сбором периферических стволовых клеток. Учитывая то, что большинство рецидивов/прогрессий болезни возникают в группе высокого риска в течение 2 лет после окончания терапии 1-й линии, следует на 1-й линии терапии произвести дополнительный сбор аутологичных стволовых клеток и их криоконсервацию. Это даст возможность провести МЙБГ-терапию и повторную ауто-ТГСК при наличии ответа на лечение.

Обсуждение основного результата исследования

Рецидивы НБ чаще встречаются в группе высокого риска (см. табл. 2). В нашей популяции преобладают генерализованные и остеомедуллярные формы рецидивов/прогрессии. Потенциально курабельны пациенты с локальными и мягкоткаными формами рецидивов/прогрессий при использовании доступных нам методов терапии. Наибольшую проблему представляют рецидивы/прогрессии у пациентов группы высокого риска: использование ПХТ, ^{131}I -МЙБГ-терапии, повторной ауто-ТГСК дает в 20 % случаев 2-летнюю выживаемость.

Ограничения исследования

Учитывая то, что исследование является ретроспективным, то исследуемые группы пациентов сложно сопоставить между собой, так как имеются разные сроки наблюдения за больными в группах, разное число, разные подходы к терапии в исторически временном аспекте. Полученные в ходе нашего исследования данные по использованию протокола NB-REZ-2015

ограничены малым сроком наблюдения за больными и малым их числом, что не позволяет оценить его эффективность по отношению к ранее используемым подходам. Необходимо продолжить набор пациентов и наблюдение за ними.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на использование всех имеющихся возможностей классической противоопухолевой терапии, достичь хороших результатов лечения не получается.

Так, использование различных блоков ПХТ 2-й линии, даже в сочетании с ауто-ТГСК не позволяет преодолеть порог ОВ в 15–20 % [11, 17, 20]. Внедрение гаплогенной трансплантации для больных, достигших хорошего ответа на ПХТ, увеличило 2-летнюю выживаемость до 30 % [21]. Благодаря широкому внедрению иммунотерапии (в частности анти GD2-антител) в сочетании с интерлейкином-2 после проведения гаплогенной трансплантации стало возможным достичь 40 % 5-летней выживаемости в этой группе больных [22]. В 2018 г. инициировано трансатлантическое исследование MINIVAN для пациентов с рецидивами, прогрессией НБ с использованием МИБГ-терапии, иммунотерапии анти-GD2-антителами в сочетании с применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Необходимо продолжить изучение биологии опухоли и на основании

этого индивидуализировать подход к лечению. Возможно использование различных видов таргетных препаратов [23–25] и иммунотерапии (различных опухолеспецифических антител, CAR-T-клеток, ДНК и белковых вакцин) станет лучшим видом лечения для данной категории пациентов [26, 27]. Проведение исследований в этой области требует объединения усилий специалистов разных стран и исследовательских центров.

Заключение

Рецидивы НБ чаще встречаются в группе высокого риска. В исследованной нами популяции преобладают генерализованные и остеомедуллярные формы рецидивов/прогрессии. Потенциально курательные пациенты с локальными и мягкоткаными формами рецидивов/прогрессии с использованием доступных нам методов терапии. Наибольшую проблему представляют рецидивы/прогрессии у пациентов группы высокого риска. Использование ПХТ, ¹³¹I-МИБГ-терапии, повторной ауто-ТГСК может обеспечить 2-летнюю выживаемость в 20 % случаев.

Необходимо дальнейшее детальное изучение биологии опухоли в целях создания таргетных препаратов и других биологически обоснованных подходов, таких как различные виды иммунотерапии, для лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пролесковская И.В., Кочубинский Д.В., Волочник Е.В., Алейникова О.В. Нейробластома у детей Республики Беларусь (заболеваемость, диагностика, результаты лечения): 20 летний опыт. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа 2017;3(3):308–17. [Proleskovskaya I.V., Kochubinsky D.V., Volochnik E.V., Aleinikova O.V. Neuroblastoma in children of the Republic of Belarus (incidence, diagnosis, treatment results): 20 years' experience. Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Yevropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe 2017;3(3):308–17. (In Russ.).]
2. Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. Lancet 2007;369:2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
3. Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3:203–16. doi: 10.1038/nrc1014.
4. Attiyeh E.F., London W.B., Mossé Y.P., Wang Q., Winter C., Khazi D., McGrady P.W., Seeger R.C., Look A.T., Shimada H., Brodeur G.M., Cohn S.L., Matthay K.K., Maris J.M.; Children's Oncology Group. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. N Engl J Med 2005;353(21):2243–53. doi: 10.1056/NEJMoa052399.
5. Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. Paediatr Drugs 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
6. Kushner B.H., Cohn S.L. Intermediate-risk neuroblastoma. In: Neuroblastoma. Cheung N.-K.V., Cohn S.L. (eds.). Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2005. Pp. 131–137.
7. Kreissman S.G., Seeger R.C., Matthay K.K., London W.B., Spoto R., Grupp S.A., Haas-Kogan D.A., Laquaglia M.P., Yu A.L., Diller L., Buxton A., Park J.R., Cohn S.L., Maris J.M., Reynolds C.P., Villablanca J.G. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): A randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:999–1008. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70309-7.
8. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2009;27(7):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925.
9. Пролесковская И.В. Прогрессия заболевания и рецидивы при нейробластоме у детей в Республике Беларусь, характеристика и исходы. Евразийский онкологический журнал 2015;1(4):34–46. [Proleskovskaya I.V. Progression of the disease and relapse in children with neuroblastoma in the Republic of Belarus, characteristics and outcomes. Yevraziyskiy onkologicheskii zhurnal = Eurasian Oncology Journal 2015;1(4):34–46. (In Russ.).]
10. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., Kretschmar C., Cohn S.L. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2011;29(2):208–13. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7107.
11. London W.B., Frantz C.N., Campbell L.A., Seeger R.C., Brumback B.A., Cohn S.L., Matthay K.K., Castleberry R.P., Diller L. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide vs topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2010;28(24):3808–15. doi: 10.1200/JCO.2009.27.5016.
12. DuBois S.G., Matthay K.K. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. Nucl Med Biol 2008;35 Suppl 1:S35–48. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2008.05.002.
13. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.

14. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
15. Basta N.O., Halliday G.C., Makin G., Birch J., Feltbower R., Bown N., Elliott M., Moreno L., Barone G., Pearson A.D., James P.W., Tweddle D.A., McNally R.J. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016;115(9):1048–57. doi: 10.1038/bjc.2016.302.
16. Murphy J.M., Lim I.I., Farber B.A., Heaton T.E., Basu E.M., Roberts S.S., Modak S., Kushner B.H., LaQuaglia M.P. Salvage rates after progression of high-risk neuroblastoma with a soft tissue mass. *J Pediatr Surg* 2016;51(2):285–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.075.
17. Garaventa A., Parodi S., De Bernardi B., Dau D., Manzitti C., Conte M., Casale F., Viscardi E., Bianchi M., D'Angelo P., Zanazzo G.A., Luksch R., Favre C., Tamburini A., Haupt R. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2835–42. doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.010.
18. Fox E., Mossé Y.P., Meany H.M., Gurney J.G., Khanna G., Jackson H.A., Gordon G., Shusterman S., Park J.R., Cohn S.L., Adamson P.C., London W.B., Maris J.M., Balis F.M. Time to disease progression in children with relapsed or refractory neuroblastoma treated with ABT-751: a report from the Children's Oncology Group (ANBL0621). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):990–6. doi: 10.1002/pbc.24900.
19. London W.B., Castel V., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D., Cohn S.L., Berthold F., Nakagawa A., Ladenstein R.L., Iehara T., Matthay K.K. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3286–92. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392.
20. Mody R., Naranjo A., Van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E., Diccianni M.B., Sondel P.M., Bender J.G., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):946–57. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8.
21. Mueller I., Ehlert K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., Brock P., Garaventa A., Valteau-Couanet D., Janzek E., Hosten N., Zinke A., Barthlen W., Varol E., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD₂ antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018;10(1):55–61. doi: 10.1080/19420862.2017.1402997.
22. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltschik H.M., Ebinger M., Schwarze C.P., Holzer U., Lode H.N., Albert M.H., Gruhn B., Urban C., Dykes J.H., Teuffel O., Schumm M., Handgretinger R., Lang P. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(5):1005–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805.
23. Kang M.H., Reynolds C.P., Maris J.M., Gorlick R., Kolb E.A., Lock R., Carol H., Keir S.T., Wu J., Lyalin D., Kurmasheva R.T., Houghton P.J., Smith M.A. Initial testing (stage 1) of the investigational mTOR kinase inhibitor MLN0128 by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1486–9. doi: 10.1002/pbc.24989.
24. Kiessling M.K., Curioni-Fontecedro A., Samaras P., Lang S., Scharl M., Aguzzi A., Oldridge D.A., Maris J.M., Rogler G. Targeting the mTOR Complex by Everolimus in NRAS Mutant Neuroblastoma. *PLoS One* 2016;11(1):e0147682. doi: 10.1371/journal.pone.0147682.
25. Wagner L.M., Adams V.R. Targeting the PD-1 pathway in pediatric solid tumors and brain tumors. *Oncotargets Ther* 2017;10:2097–2106. doi: 10.2147/OTT.S124008.
26. Pierini S., Perales-Linares R., Uribe-Herranz M., Pol J.G., Zitvogel L., Kroemer G., Facciabene A., Galluzzi L. Trial watch: DNA-based vaccines for oncological indications. *Oncoimmunology* 2017;6(12):e1398878. doi: 10.1080/2162402X.2017.1398878.
27. Heczey A., Louis C.U., Savoldo B., Dakhova O., Durett A., Grilley B., Liu H., Wu M.F., Mei Z., Gee A., Mehta B., Zhang H., Mahmood N., Tashiro H., Heslop H.E., Dotti G., Rooney C.M., Brenner M.K. CAR T Cells Administered in Combination with Lymphodepletion and PD-1 Inhibition to Patients with Neuroblastoma. *Mol Ther* 2017;25(9):2214–24. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.05.012.

Статья поступила в редакцию: 07.10.2019. Принята в печать: 01.12.2019.

Article was received by the editorial staff: 07.10.2019. Accepted for publication: 01.12.2019.

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.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-48-54>

Белок CRABP1 как один из возможных факторов прогноза у детей с нейробластомой группы высокого риска

А.М. Строганова¹, М.В. Рубанская¹, Г.Ю. Чемерис¹, С.Л. Дранко¹,
А.И. Карселадзе¹, Г.Б. Сагоян^{1,2}, А.П. Казанцев¹

¹ФГБУ «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: Анна Михайловна Строганова stroganova_am@mail.ru

Нейробластома (НБ) — наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, составляющая 6–10 % всех злокачественных новообразований у детей. Одной из принципиально важных проблем для клинициста является стратификация группы риска и определение тактики лечения пациентов с НБ. В настоящей работе нами были проведены исследования зависимости экспрессии белка CRABP1 в первичном очаге и метастазах опухоли от типа генетических нарушений (амплификация гена MYCN, делеция локуса 11q23) и эффекта проведенной терапии у пациентов с НБ.

Ключевые слова: дети, нейробластома, генетические нарушения, экспрессия, белок CRABP1

Для цитирования: Строганова А.М., Рубанская М.В., Чемерис Г.Ю., Дранко С.Л., Карселадзе А.И., Сагоян Г.Б., Казанцев А.П. Белок CRABP1 как один из возможных факторов прогноза у детей с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):48–54.

Protein CRABP1 as one of the possible prognosis factors in children with high-risk neuroblastoma

A.M. Stroganova¹, M.V. Rubanskaya¹, G.Yu. Chemeris¹, S.L. Dranko¹,
A.I. Karseladze¹, G.B. Sagoyan^{1,2}, A.P. Kazantsev¹

¹N.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

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor of childhood, accounting for 6–10 % of all malignant neoplasms in children. One of the fundamentally important problems for the clinician is the stratification of the risk group and the definition of treatment tactics for patients with NB. In this work, we studied the dependence of the expression of CRABP1 protein in the primary focus and tumor metastases on the type of genetic disorders (amplification of the MYCN gene, deletion of the 11q23 locus) and the effect of the therapy in patients with NB.

Key words: children, neuroblastoma, genetic disorders, expression, protein CRABP1

For citation: Stroganova A.M., Rubanskaya M.V., Chemeris G.Yu., Dranko S.L., Karseladze A.I., Sagoyan G.B., Kazantsev A.P. Protein CRABP1 as one of the possible prognosis factors in children with high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):48–54.

Информация об авторах

А.М. Строганова: к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stroganova_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvesova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Г.Ю. Чемерис: к.б.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0003-0019-3765>

С.Л. Дранко: врач-лабораторный генетик молекулярно-биологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.maykulova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3315-0817>

А.И. Карселадзе: д.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: vasutuchuni@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9660-923X>

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Information about the authors

A.M. Stroganova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Molecular Biological Laboratory of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: stroganova_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Researcher and Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

G.Yu. Chemeris: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Pathology Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0019-3765>

S.L. Dranko: Laboratory Geneticist of Molecular Biological Laboratory of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.maykulova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3315-0817>

A.I. Karseladze: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Pathology Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vacutuchuni@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9660-923X>

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Вклад авторов

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

М.В. Рубанская, Г.Ю. Чемерис, С.Л. Дранко, А.И. Карселадзе: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, описание клинического случая, литературное редактирование

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, описание клинического случая

А.П. Казанцев: научная редакция статьи

Authors' contributions

A.M. Stroganova: 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 article, composing a resume

M.V. Rubanskaya, G.Yu. Chemeris, S.L. Dranko, A.I. Karseladze: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing

G.B. Sagoyan: analysis of the data obtained, description of the clinical case

A.P. Kazantsev: 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) – наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, которая происходит из развивающихся нейрональных клеток симпатической нервной системы (стволовых клеток нервного гребня) и составляет 6–10 % всех злокачественных новообразований у детей [1, 2]. Разнообразное клиническое поведение и биологическая гетерогенность: от спонтанного созревания у одних пациентов до быстрого прогрессирования – у других, несмотря на современную интенсивную мультимодальную терапию, привело к необходимости изучения биологических и молекулярно-генетических характеристик НБ [3, 4]. Одной из принципиально важных проблем для клинициста является стратификация группы риска и определение тактики лечения пациентов с НБ [4, 5]. Современное лечение основано на дифференцированных подходах терапии в 3 группах риска – наблюдения, промежуточного и высокого риска. Наряду со многими параметрами клинического характера (возраст пациента на момент постановки диагноза, распространение и локализация опухоли, наличие отдаленных метастазов), многообещающим оказался ряд гистологических (гистопатологическая классификация по системе Shimada) и генетических

(хромосомные аберрации, статус гена *MYCN*, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча 17-й хромосомы и др.) характеристик клеток НБ [6–8].

Клеточная гетерогенность – одна из важнейших особенностей НБ. В пределах одной опухоли могут присутствовать клетки с различными фенотипическими характеристиками: нейробласты, шванновские, периневральные или сателлитные и даже меланоциты [3–5]. Показано, что клеточная гетерогенность и степень созревания (богатые стромой, бедные стромой опухоли или опухоли высокого и низкого риска, основанные на клеточной морфологии) коррелируют с клиническим поведением НБ [6, 7], и эти свойства используют при стратификации на группы риска и определении объема специального лечения пациентов.

В поисках белковых молекул, которые могли бы характеризовать функциональную активность клеток НБ, мы обратили внимание на белок CRABP1. Основная его функция заключается в связывании ретиноевой кислоты, стимуляция метаболизма которой может снижать уровень клеточной дифференцировки, что является одним из показателей опухолевой прогрессии. Ранее нами была обнаружена корреляция между уровнем экспрессии белка CRABP1 и степенью

клеточной дифференцировки. В недифференцированных и низкодифференцированных НБ экспрессия этого белка была ниже, чем в созревающих и зрелых опухолях (ганглионейробластомах и ганглионевромах) [9]. Мы показали также, что уровень экспрессии CRABP1 имеет статистически достоверную обратную зависимость от наличия генетических нарушений [9]. В настоящей работе нами были проведены исследования зависимости экспрессии белка CRABP1 в первичном очаге и метастазах опухоли от типа генетических нарушений (амплификация гена *MYCN*, делеция локуса 11q23) и эффекта проведенной терапии у пациентов с НБ.

Материалы и методы

Исследование было проведено на биопсийном материале опухоли 2 пациентов с диагнозом НБ в возрасте 2 и 4 лет, получавших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2018 г. Исследовались образцы опухоли до начала специального лечения и после проведенной полихимиотерапии (первичная опухоль, метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) и печени).

Изучение экспрессии белка CRABP1 проводилось методом иммуногистохимии по стандартной методике с использованием первичных антител anti-CRABP1 (Sigma-Aldrich). В качестве вторичных антител использовали систему детекции Super Sensitive™ Polymer-HRP (BioGenex). Результат реакции — окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток. Интенсивность окрашивания белка CRABP1 колебалась от полного отсутствия продукта реакции до яркой, распространенной окраски цитоплазмы клеток.

Оценка генетических нарушений в образцах НБ проводилась методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на парафиновом срезе опухоли с использованием методики обработки срезов высоким давлением для уменьшения фоновой окраски. Использовались следующие флуоресцентные зонды: *MYCN* (2p24)/*AFF3* (2q11) (Kreatech) и *MLL* (11q23)/*SE 11* (Kreatech).

Результаты FISH-реакции оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа (Axioskop2 mot plus, Zeiss) и программы Isis. Визуализация сигналов осуществлялась с использованием фильтров DAPI, Spectrum Green, Spectrum Orange, соответствующие спектрам испускания флуорофоров, которыми мечены зонды.

Результаты

В наше исследование вошли образцы НБ 2 пациентов до (биопсийный материал) и после проведенной специальной терапии (операционный материал). Оба пациента с НБ 4-й стадии, получавшие программное лечение в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, включающее 6 курсов индук-

ционной полихимиотерапии, хирургическое лечение, высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией костного мозга и лучевую терапию.

Известно, что с течением времени после лечения опухоль претерпевает изменения: происходит ее созревание, наблюдается лечебный патоморфоз [10]. Оценка патоморфоза после терапии проводилась с учетом сочетанных признаков — дистрофических явлений, свидетельствующих о некробиотических процессах в опухолевых клетках, и появления крупных клеток с клеточными отростками.

Клинический случай № 1

Пациент У., 2 года (на момент постановки диагноза), НБ левого надпочечника, 4-я стадия, метастазы в забрюшинных, надключичных и шейных ЛУ справа, в печени, костях, костном мозге.

В целях верификации опухоли была выполнена биопсия шейного ЛУ. Гистологически опухоль состояла из недифференцированных нейробластов (симптогониев). Шванновские клетки, строма и ганглиозные клетки отсутствовали (рис. 1а).

*При молекулярно-генетическом исследовании не было выявлено амплификации гена *MYCN* и делеции локуса 11q23.*

Экспрессия белка CRABP1 в опухолевых клетках отсутствовала (0 %) (рис. 1б).

Пациенту проведены 3 программных курса полихимиотерапии, достигнут очень хороший частичный ответ, далее выполнено хирургическое вмешательство в объеме адреналэктомии слева с забрюшинной лимфодиссекцией и биопсией печени.

*При гистологическом исследовании первичного очага опухоли наблюдались признаки лечебного патоморфоза II степени, недифференцированных нейробластов (симптогониев) стало меньше, появились признаки созревания — розеткоподобные структуры, достаточно крупные ядра. В пределах опухоли можно было наблюдать участки разной степени дифференцировки вплоть до созревающих нейробластов (рис. 1в). При молекулярно-генетическом исследовании не было выявлено амплификации гена *MYCN*. В 20 % опухолевых клеток была обнаружена делеция локуса 11q23 (рис. 1г). Слабая цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 30 % опухолевых клеток (рис. 1д).*

*В метастатическом ЛУ опухоль представлена нейробластами с начальными признаками созревания в сочетании с очагами некрозов. При молекулярно-генетическом исследовании не было выявлено амплификации гена *MYCN*. В 65 % опухолевых клеток была обнаружена делеция локуса 11q23. Слабая и умеренная цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 70 % опухолевых клеток (рис. 1е).*

*В метастазе в печени определялись признаки лечебного патоморфоза, опухоль состояла из недифференцированных нейробластов без признаков созревания. При молекулярно-генетическом исследовании не было выявлено амплификации гена *MYCN*. В 15 % опухолевых*

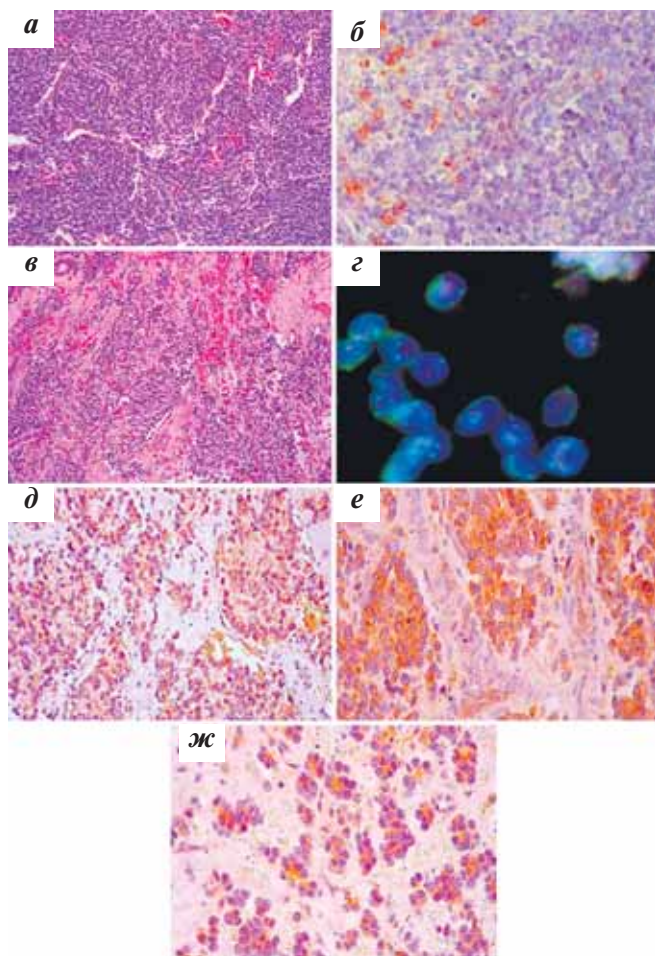


Рис. 1. Гистологическое строение НБ (окраска гематоксилином и эозином), экспрессия белка CRABP1 и результат FISH-реакции у пациента № 1: а – биопсия шейного ЛУ, $\times 100$; б – экспрессия белка CRABP1 в биопсии, $\times 400$; в – гистологическое строение первичного очага опухоли, $\times 100$; г – делеция локуса 11q в первичном очаге (красный сигнал – локус 11q23, зеленый сигнал – центромерная область 11-й хромосомы), $\times 1000$; д – экспрессия белка CRABP1 в первичном очаге, $\times 200$; е – экспрессия белка CRABP1 в метастатическом ЛУ, $\times 400$; жс – экспрессия белка CRABP1 в метастазе в печени, $\times 400$

Fig. 1. The histological structure of neuroblastoma (stained with hematoxylin and eosin), expression of the protein CRABP1 and the result of the FISH reaction in patient No. 1: а – biopsy of the cervical lymph node, $\times 100$; б – expression of protein CRABP1 in a biopsy, $\times 400$; в – the histological structure of the primary tumor focus, $\times 100$; г – deletion of the 11q locus in the primary focus (red signal is the 11q23 locus, green signal is the centromeric region of the 11th chromosome), $\times 1000$; д – expression of protein CRABP1 in the primary focus, $\times 200$; е – expression of protein CRABP1 in the metastatic lymph node, $\times 400$; жс – expression of CRABP1 protein in liver metastasis, $\times 400$

клеток была обнаружена делеция локуса 11q23. Слабая цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 10 % опухолевых клеток (рис. 1жс).

По окончании программного лечения у ребенка достигнут полный ответ (ПО) на проводимую терапию.

При контрольном обследовании через 12 мес от окончания специальной терапии (рентгеноконтрастная томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином, цитологическое исследование костного мозга) данных за рецидив заболевания нет.

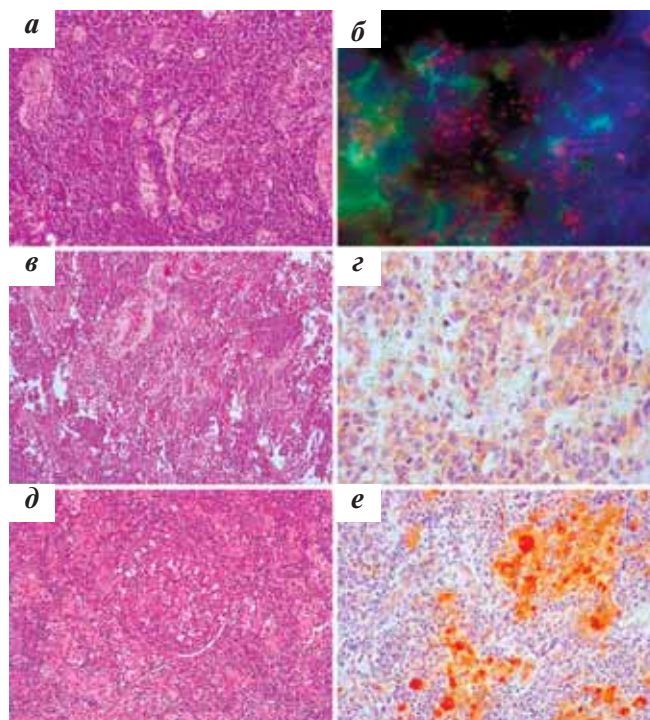


Рис. 2. Гистологическое строение НБ (окраска гематоксилином и эозином), экспрессия белка CRABP1 и результат FISH-реакции у пациента № 2: а – биопсия опухоли, $\times 100$; б – амплификация гена MYCN в биопсии (красный сигнал – ген MYCN, зеленый сигнал – центромерная область 2-й хромосомы), $\times 1000$; в – гистологическое строение первичного очага опухоли, $\times 100$; г – экспрессия белка CRABP1 в первичном очаге, $\times 400$; д – гистологическое строение метастатического ЛУ, $\times 100$; е – экспрессия белка CRABP1 в метастатическом ЛУ, $\times 200$

Fig. 2. The histological structure of neuroblastoma (stained with hematoxylin and eosin), expression of the protein CRABP1 and the result of the FISH reaction in patient No. 2: а – biopsy of the tumor, $\times 100$; б – amplification of the MYCN gene in a biopsy (the red signal is the MYCN gene, the green signal is the centromeric region of the 2nd chromosome), $\times 1000$; в – the histological structure of the primary tumor focus, $\times 100$; г – expression of protein CRABP1 in the primary focus, $\times 400$; д – the histological structure of the metastatic lymph node, $\times 100$; е – expression of protein CRABP1 in the metastatic lymph node, $\times 200$

Клинический случай № 2

Пациент К., 4 года (на момент постановки диагноза). НБ правого надпочечника, 4-я стадия, метастазы в забрюшинных ЛУ, печени, легких.

В целях верификации опухоли была выполнена открытая биопсия новообразования. Гистологически опухоль состояла из недифференцированных нейробластов (симпатогониев) (рис. 2а).

При молекулярно-генетическом исследовании в 80 % опухолевых клеток была выявлена амплификация гена MYCN в виде двойных ацентрических мини-хромосом (dmin). Делеции локуса 11q23 не выявлено. Наблюдалась внутриопухолевая гетерогенность по степени амплификации (числу сигналов гена MYCN) среди клеток одной и той же опухоли (от 15 до 30 сигналов/ядро) (рис. 2б).

Слабая и умеренная цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 25 % опухолевых клеток.

Пациенту проведены 4 программных курса полихимиотерапии, достигнут частичный ответ, затем выполнено хирургическое вмешательство в объеме адреналэктомии справа с забрюшинной лимфодиссекцией и резекцией S7 печени.

При гистологическом исследовании первичного очага у этого пациента опухоль состояла из менее дифференцированных клеток по сравнению с пациентом № 1. Однако наблюдались признаки созревания (рис. 2в). При молекулярно-генетическом исследовании не было выявлено амплификации гена MYCN и делеции локуса 11q23. Слабая и умеренная цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 40 % опухолевых клеток (рис. 2г).

В метастатическом ЛУ опухоль имела строение ганглионейробластомы со зрелыми ганглиозными клетками (рис. 2д). При молекулярно-генетическом исследовании не было выявлено амплификации гена MYCN и делеции локуса 11q23. Выраженная цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 90 % опухолевых клеток (рис. 2е).

В метастатическом очаге в печени определялись признаки созревания опухоли. При молекулярно-генетическом исследовании амплификация гена MYCN выявлялась в единичных опухолевых клетках (10–11 сигналов/ядро), не определялась делеция локуса 11q23. Умеренная и выраженная цитоплазматическая экспрессия белка CRABP1 определялась в 90 % опухолевых клеток.

В операционном материале пациента № 2 наблюдалась гетерогенность амплификации по участку опухоли, т. е. отсутствие амплификации в первичном очаге НБ после проведенного лечения и наличие амплифицированных клеток в метастазе опухоли в печени.

По окончании программного лечения у ребенка достигнут ПО на проводимую терапию.

При контрольном обследовании через 9 месяцев от окончания специального лечения (рентгеноконтрастная томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, сцинтиграфия с ¹²³I-метайодбензилгуанидином, цитологическое исследование костного мозга) данных за рецидив заболевания нет.

Результаты гистологического, генетического и иммуногистохимического исследований биопсийного и операционного материала (первичный очаг и метастазы опухоли) 2 пациентов с НБ

Results of histological, genetic and immunohistochemical studies of biopsy and surgical material (primary lesion and tumor metastases) in 2 patients with neuroblastoma

Показатель <i>Indicators</i>	Биопсия до лечения <i>Biopsy before treatment</i>	После проведенного лечения <i>After treatment</i>		
		<i>1 очаг</i> <i>1 tumor focus</i>	<i>метастазы в ЛУ</i> <i>lymph metastases</i>	<i>метастазы в печени</i> <i>liver metastases</i>
<i>Пациент № 1</i> <i>Patient No. 1</i>				
Гистология <i>Histology</i>	Недифференцированная <i>Undifferentiated</i>	Признаки созревания <i>Signs of maturation</i>	Признаки созревания <i>Signs of maturation</i>	Недифференцированная <i>Undifferentiated</i>
Генетические изменения <i>Genetic changes</i>	<i>MYCN</i> — del11q—	<i>MYCN</i> — del11q+ (20 %)	<i>MYCN</i> — (2p gain) del11q+ (65 %)	<i>MYCN</i> — (2p gain) del11q+ (15 %)
Экспрессия CRABP1, % <i>Expression of CRABP1, %</i>	0	30	70	10
<i>Пациент № 2</i> <i>Patient No. 2</i>				
Гистология <i>Histology</i>	Недифференцированная <i>Undifferentiated</i>	Признаки созревания <i>Signs of maturation</i>	Ганглионейробластома <i>Ganglioneuroblastoma</i>	Признаки созревания <i>Signs of maturation</i>
Генетические изменения <i>Genetic changes</i>	<i>MYCN</i> + del11q—	<i>MYCN</i> — del11q—	<i>MYCN</i> — del11q—	<i>MYCN</i> + del11q—
Экспрессия CRABP1, % <i>Expression of CRABP1, %</i>	25	40	90	90

Результаты исследования 2 пациентов представлены в таблице.

Отрицательная иммуногистохимическая реакция при оценке экспрессии белка CRABP1 была характерна для абсолютно незрелых опухолей. С нарастанием процессов созревания число клеток, дающих положительную реакцию, повышалось. В опухолях, которые по своей морфологии представляли собой промежуточное звено между НБ и ганглионейробластомой (клеточная популяция представлена симпатобластами с намечающимися ядрышками, растущими на фоне большого количества фибриллярного материала), реакция на CRABP1 была положительна почти в 90 % клеточной популяции.

Из данных, представленных в таблице, видно, что происходило увеличение экспрессии белка CRABP1 в опухолях после лечения по сравнению с первоначальной биопсией. Было отмечено, что степень и интенсивность экспрессии белка CRABP1 отличается в образцах НБ разной степени зрелости. Созревание клеток НБ зависело от типа генетических нарушений (амплификация гена MYCN или делеция локуса 11q23): при наличии амплификации созревание опухоли происходило более выражено, чем при наличии делеции. Таким образом, или проведенная химиотерапия помогала отбору клона, способного к дальнейшей дифференцировке, или в результате лечения происходило повышение уровня клеточной дифференцировки, и, как следствие, повышение экспрессии CRABP1.

Обсуждение

Первыми прогностически значимыми факторами при НБ являлись стадия заболевания и возраст пациента на момент постановки диагноза. Вместе с этим, в настоящее время учитываются гистологические и генетические факторы [4, 7, 10–14]. Эти параметры мы постарались рассмотреть в данном исследовании на примере 2 пациентов с диагнозом НБ 4-й стадии

до и после проведенного лечения. Детальный анализ опухоли позволит дать точную характеристику и определить параметры, влияющие на ее поведение после проведенной терапии.

Ранее нами было показано наличие статистически достоверной зависимости между уровнем экспрессии белка CRABP1 и степенью клеточной дифференцировки [9]. В настоящем исследовании мы также отмечаем, что в более зрелых образцах НБ экспрессия белка CRABP1 была больше по сравнению с недифференцированными. В метастатическом ЛУ пациента № 2 опухоль была представлена ганглионейробластомой, и экспрессия белка CRABP1 наблюдалась практически в 90 % опухолевых клеток. Подобная зависимость была отмечена и при карциномах яичника. В нормальной ткани яичников экспрессия CRABP1 была больше, чем в клетках карциномы. Подразумевается, что нормальное функционирование белка CRABP1 поддерживает дифференцировку клеток яичника, а уменьшение его экспрессии может привести к сбою в дифференцировке, т. е. дедифференцировать опухолевые клетки [15].

Помимо этого, в процессе химиотерапии зачастую происходит повышение дифференцировки опухолевых клеток, отсюда и усиление экспрессии белка CRABP1 в опухоли после проведенного лечения. Или это обратный процесс — усиление экспрессии белка и, как результат, повышение дифференцировки? В подобных случаях уровень экспрессии этого белка может служить дополнительным маркером для более точной оценки дифференцировки опухолевых клеток до и после лечения.

У пациента № 1 в операционном материале после проведенного лечения определялась делеция локуса 11q23, которая не наблюдалась в биоптате ЛУ до терапии. Подобное расхождение результатов объясняется малым объемом биопсийного материала и гетерогенностью опухоли. Делеция 11q23 служит прогностическим маркером в группе опухолей без амплификации гена *MYCN* [16, 17] и ассоциирована с низкой степенью дифференцировки опухоли, что мы также отмечали при сравнении гистологических характеристик образцов опухоли у 2 больных до начала лечения. Помимо этого, в результате терапии уровень клеточной дифференцировки у пациента № 1 увеличивался незначительно, что может быть также связано с наличием делеции локуса 11q23. Делеция

генов-супрессоров опухоли, локализующихся в локусе 11q23, вовлечена в прогрессию НБ [18].

У пациента № 2 в результате проведенного лечения в первичном очаге и в метастатическом ЛУ не определялась амплификация гена *MYCN*, тогда как единичные амплифицированные клетки сохранялись в метастазе в печени, однако число сигналов гена *MYCN* было снижено по сравнению с количеством сигналов этого гена в образце биоптата опухоли до лечения. В этом случае можно предположить, что происходит явление элиминации (удаления) амплифицированных последовательностей в виде двойных ацентрических мини-хромосом (*dmin*) из ядра под воздействием лекарств, так как *dmin* это нестабильная структура. Потеря клеткой амплифицированных последовательностей коррелирует с потерей злокачественных свойств и уровнем клеточной дифференцировки [19–22]. У пациента № 2 отмечается созревание опухоли вплоть до ганглионейробластомы и вместе с этим нарастает экспрессия белка CRABP1, что служит дополнительным маркером увеличения уровня клеточной дифференцировки.

В научных публикациях есть сообщения о том, что амплификация гена *MYCN* происходит на определенном этапе созревания нейробласта [23], возможно поэтому первоначальный уровень дифференцировки НБ у этих 2 больных отличается, если оценивать его по экспрессии белка CRABP1 (экспрессия белка выше у пациента № 2 с амплификацией гена *MYCN*). Ранее нами на первичных тканевых культурах НБ было показано, что амплификация гена *MYCN* не выявлялась в наиболее клоногенных образцах НБ, представленных клетками I-типа (незрелыми клеточными элементами), а наблюдалась в клетках N-типа (зрелых клетках) [24], что подтверждается и литературными данными [25]. Что же касается прогностической ценности определения статуса *MYCN*, то последний, по всей видимости, очень важен для оценки вероятности спонтанного разрешения опухолевого процесса [26–28].

Заключение

Полученные нами предварительные результаты на примере 2 пациентов с НБ свидетельствуют о целесообразности проведения детального анализа опухоли для более точного определения параметров, влияющих на ее поведение после лечения, которые могут стать клинически и прогностически значимыми факторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schulte J.H., Schulte S., Heukamp L.C., Astrahantseff K., Stephan H., Fischer M., Schramm A., Eggert A. Targeted therapy for neuroblastoma: ALK inhibitors. *Klin Padiatr* 2013;225(6):303–8. doi: 10.1055/s-0033-1357132.
- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):985–93. doi: 10.1002/pbc.24433.
- Whittle S.B., Smith V., Doherty E., Zhao S., McCarty S., Zage P.E. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(4):369–86. doi: 10.1080/14737140.2017.1285230.
- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202–11. doi:10.1056/NEJMra0804577.
- Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(1):65–86. doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.011.
- Chatten J., Shimada H., Sather H.N., Wong K.Y., Siegel S.E., Hammond G.D. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *Hum Pathol* 1988;19(10):1187–98. doi: 10.1016/s0046-8177(88)80151-5.
- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., Stram D.O., Gerbing R.B., Lukens J.N., Matthay K.K., Castleberry R.P. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86(2):364–72. PMID: 10421273.
- Lastowska M., Cotterill S., Pearson A.D., Roberts P., McGuckin A., Lewis I., Bown N. Gain of chromosome arm 17q predicts unfavourable outcome in neuroblastoma patients. U.K. Children's Cancer Study Group and the U.K. Cancer Cytogenetics Group. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1627–33. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00282-7.
- Строганова А.М., Чемерис Г.Ю., Чевкина Е.М., Сендерович А.И., Карселадзе А.И. Белок CRABP 1 и его роль в процессе дифференцировки нейробластомы. *Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»* 2016;27(2):157–63. [Stroganova A.M., Chemeris G.Yu., Chevkina E.M., Senderovich A.I., Karseladze A.I. CRABP protein 1 and its role in the process of differentiation neuroblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2016;27(2):157–63. (In Russ.)].
- Jogi A., Vaapil M., Johansson M., Pahlman S. Cancer cell differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. *Upsala J Med Sci* 2012;117(2):217–24. doi: 10.3109/03009734.2012.659294.
- Campbell K., Gastier-Foster J.M., Mann M., Naranjo A.H., Van Ryn C., Bagatell R., Matthay K.K., London W.B., Irwin M.S., Shimada H., Granger M.M., Hogarty M.D., Park J.R., DuBois S.G. Association of MYCN copy number with clinical features, tumor biology, and outcomes in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2017;123(21):4224–35. doi: 10.1002/cncr.30873.
- Lastowska M., Cullinane C., Variend S., Cotterill S., Bown N., O'Neill S., Mazzocco K., Roberts P., Nicholson J., Ellershaw C., Pearson A.D., Jackson M.S.; United Kingdom Children Cancer Study Group and the United Kingdom Cancer Cytogenetics Group. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3080–90. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3080.
- Nakazawa A., Haga C., Ohira M., Okita H., Kamijo T., Nakagawara A. Correlation between the International neuroblastoma pathology classification and genomic signature in neuroblastoma. *Cancer Sci* 2015;106(6):766–71. doi: 10.1111/cas.12665.
- Villamon E., Piqueras M., Mackintosh C., Alonso J., de Alava E., Navarro S., Noguera R. Comparison of different techniques for the detection of genetic risk identifying chromosomal gains and losses in neuroblastoma. *Virchows Arch* 2008;453(1):47–55. doi: 10.1007/s00428-008-0633-6.
- Miyake T., Ueda Y., Matsuzaki S., Miyatake T., Yoshino K., Fujita M., Nomura T., Enomoto T., Kimura T. CRABP1-reduced expression is associated with poorer prognosis in serous and clear cell ovarian adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(4):715–22. doi: 10.1007/s00432-010-0930-8.
- Attiyeh E.F., London W.B., Mosse Y.P., Wang Q., Winter C., Khazi D., McGrady P.W., Seeger R.C., Look A.T., Shimada H., Brodeur G.M., Cohn S.L., Matthay K.K., Maris J.M. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005;353(21):2243–53. doi: 10.1056/NEJMoa052399.
- Spitz R., Hero B., Simon T., Berthold F. Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4S neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(11):3368–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2495.
- Ho N., Peng H., Mayoh C., Liu P.Y., Atmadibrata B., Marshall G.M., Li J., Liu T. Delineation of the frequency and boundary of chromosomal copy number variations in paediatric neuroblastoma. *Cell Cycle* 2018;17(6):749–58. doi: 10.1080/15384101.2017.1421875.
- Moreau L.A., McGrady P., London W.B., Shimada H., Cohn S.L., Maris J.M., Diller L., Look A.T., George R.E. Does MYCN amplification manifested as homogeneously staining regions at diagnosis predict a worse outcome in children with neuroblastoma? A Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2006;12(19):5693–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1500.
- Ambros I.M., Rumpler S., Luegmayr A., Hattinger C.M., Strehl S., Kovar H., Gadner H., Ambros P.F. Neuroblastoma cells can actively eliminate supernumerary MYCN gene copies by micronucleus formation – sign of tumor cell reversion. *Eur J Cancer* 1997;33(12):2043–9. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00204-9.
- Shimizu N., Shimura T., Tanaka T. Selective elimination of acentric double minutes from cancer cells through the extrusion of micronuclei. *Mutat Res* 2000;448(1):81–90. doi: 10.1016/s0027-5107(00)00003-8.
- Storlazzi C.T., Lonoce A., Guastadisegni M.C., Trombetta D., D'Addabbo P., Daniele G., L'Abbate A., Macchia G., Surace C., Kok K., Ullmann R., Purgato S., Palumbo O., Carella M., Ambros P.F., Rocchi M. Gene amplification as double minutes or homogeneously staining regions in solid tumors: Origin and structure. *Genome Research* 2010;20(9):1198–206. doi: 10.1101/gr.106252.110.
- Walton J.D., Kattan D.R., Thomas S.K., Spengler B.A., Guo H.F., Biedler J.L., Cheung N.K., Ross R.A. Characteristics of stem cells from human neuroblastoma cell lines and tumors. *Neoplasia* 2004;6(6):838–45. doi: 10.1593/neo.04310.
- Табаков В.Ю., Строганова А.М., Честков В.В., Карселадзе А.И. Новые возможности использования метода тканевых культур в диагностической онкоморфологии на примере нейробластомы и рака молочной железы. *Архив патологии* 2011;73(3):34–40. [Tabakov V.Yu., Stroganova A.M., Chestkov V.V., Karseladze A.I. New feasibility of using a tissue culture technique in diagnostic oncomorphology in case of neuroblastoma and breast cancer. *Arkhiv patologii = Pathology Archive* 2011;73(3):34–40. (In Russ.)].
- Bian X., McAllister-Lucas L.M., Shao F., Schumacher K.R., Feng Z., Porter A.G., Castle V.P., Opipari A.W. NF-κB activation mediates doxorubicin-induced cell death in N-type neuroblastoma cells. *J Biol Chemistry* 2001;276(52):48921–9. doi: 10.1074/jbc.M108674200.
- Cohn S.L., Tweddle D.A. MYCN amplification remains prognostically strong 20 years after its "clinical debut". *Eur J Cancer* 2004;40(18):2639–42. doi: 10.1016/j.ejca.2004.07.025.
- Schwab M. MYCN in neuronal tumors. *Cancer Lett.* 2004;204(2):179–87. doi: 10.1016/S0304-3835(03)00454-3
- Stigliani S., Coco S., Moretti S., Oberthuer A., Fischer M., Theissen J., Gallo F., Garavento A., Berthold F., Bonassi S., Tonini G.P., Scaruffi P. High genomic instability predicts survival in metastatic high-risk neuroblastoma. *Neoplasia* 2012;14(9):823–32. doi: 10.1593/neo.121114.

Успешное проведение оперативных вмешательств у пациентов детского возраста с 3-м типом болезни Виллебранда

Т.А. Андреева¹, И.А. Лавриченко¹, О.А. Крашенинникова¹, А.К. Гурина², А.А. Быков²,
А.Л. Нестерчук², К.А. Папаян², В.В. Авраменко², А.Г. Веселов², С.И. Якунин²

¹Городской центр по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Карина Альбертовна Папаян rapayan@inbox.ru

Под нашим наблюдением в клинике СПбГПМУ 2018 по 2019 г. находились 2 пациента детского возраста с болезнью Виллебранда (БВ) 3-го типа, которые нуждались в проведении оперативного лечения. Хирургическое вмешательство проводилось на фоне применения препарата Гемате® П, который используется как для длительной, так и для краткосрочной профилактики при хирургических вмешательствах на фоне БВ. Использование препарата Гемате® П было 100 % эффективным в обоих случаях.

Ключевые слова: педиатрия, коагулопатия, болезнь Виллебранда, геморрагический синдром, эффективность Гемате® П, хирургия, ортопедия

Для цитирования: Андреева Т.А., Лавриченко И.А., Крашенинникова О.А., Гурина А.К., Быков А.А., Нестерчук А.Л., Папаян К.А., Авраменко В.В., Веселов А.Г., Якунин С.И. Успешное проведение оперативных вмешательств у пациентов детского возраста с 3-м типом болезни Виллебранда. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):55–61.

Successful surgical interventions in pediatric patients with type 3 disease of von Willebrand

T.A. Andreeva¹, I.A. Lavrichenko¹, O.A. Krashenninnikova¹, A.K. Gurina², A.A. Bykov²,
A.L. Nesterchuk², K.A. Papayan², V.V. Avramenko², A.G. Veselov², S.I. Yakunin²

¹City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., S.-Petersburg, 191186, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

There were two pediatric patients under our supervision at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University clinic from 2018 to 2019 with type 3 disease of von Willebrand, who needed the surgical treatment. The surgery was made with Haemate® P which is used as for long-term prophylaxis, as for short-term prophylaxis with surgical treatment for disease of von Willebrand. Application of Haemate® P was 100 % successful in both cases.

Key words: pediatrics, coagulopathy, von Willebrand's disease, hemorrhagic syndrome, effectiveness Haemate® P, surgery, orthopedics

For citation: Andreeva T.A., Lavrichenko I.A., Krashenninnikova O.A., Gurina A.K., Bykov A.A., Nesterchuk A.L., Papayan K.A., Avramenko V.V., Veselov A.G., Yakunin S.I. Successful surgical interventions in pediatric patients with type 3 disease of von Willebrand. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):55–61.

Информация об авторах

Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; Author ID: 954196, SPIN-код: 8529-6758

И.А. Лавриченко: врач-гематолог Городского центра по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»

О.А. Крашенинникова: врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»

А.К. Гурина: студентка 6-го курса педиатрического факультета СПбГПМУ, e-mail: anastasia_sbgpmu@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7795-8696>, SPIN-код: 3711-8953, Author ID: 1038862

А.А. Быков: студент 5-го курса педиатрического факультета СПбГПМУ, e-mail: aleksey.bykov.00@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7718-7593>, SPIN-код: 4437-9031

А.Л. Нестерчук: студентка 6-го курса педиатрического факультета СПбГПМУ, e-mail: brownnastya@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8140-8742>, SPIN-код: 1278-8292

К.А. Папаян: к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ, e-mail: rapayan@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8692-0315>, SPIN-код: 7437-0916, Author ID: 783499

В.В. Авраменко: к.м.н., врач-ортопед-травматолог, заведующий хирургическим отделением № 2 СПбГПМУ

А.Г. Веселов: к.м.н., врач-травматолог-ортопед хирургического отделения № 2 СПбГПМУ, e-mail: drveselov@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6977-3966>, SPIN-код: 7502-2280

С.И. Якунин: к.м.н., врач-детский хирург, заведующий хирургическим отделением Консультативно-диагностического центра СПбГПМУ

Information about the authors

T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; Author ID: 954196, SPIN-code: 8529-6758

I.A. Lavrichenko: Hematologist City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37

O.A. Krashenninnikova: Clinical Laboratory Diagnostics Doctor City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37

A.K. Gurina: 6th year Student of the Faculty of Pediatrics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: anastasia_sbgpmu@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7795-8696>, SPIN-code: 3711-8953, Author ID: 1038862

A.A. Bykov: 5th year Student of the Faculty of Pediatrics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: aleksey.bykov.00@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7718-7593>, SPIN-code: 4437-9031
A.L. Nesterchuk: 6th year Student of the Faculty of Pediatrics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: brownnastyayandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8140-8742>, SPIN-code: 1278-8292
K.A. Papayan: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Faculty of Pediatrics at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: papayan@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8692-0315>, SPIN-code: 7437-0916, Author ID: 783499
V.V. Avramenko: Cand. of Sci. (Med.), Orthopedist-traumatologist, Head of the Surgical Department No. 2 at the St. Petersburg State Pediatric Medical University
A.G. Veselov: Cand. of Sci. (Med.), Orthopedist-traumatologist Surgical Department No. 2 at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: drveselov@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6977-3966>, SPIN-код: 7502-2280
S.I. Yakunin: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon, Head of the Surgical Department of the Consultative and Diagnostic Center at the St. Petersburg State Pediatric Medical University

Вклад авторов

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова, А.К. Гурина, А.А. Быков, А.Л. Нестерчук, К.А. Папаян: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи, составление резюме
В.В. Авраменко, А.Г. Веселов, С.И. Якунин: ведение больных

Authors' contributions

T.A. Andreeva, I.A. Lavrichenko, O.A. Krashennnikova, A.K. Gurina, A.A. Bykov, A.L. Nesterchuk, K.A. Papayan: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing a list of references, scientific editing of the article, composing a resume
V.V. Avramenko, A.G. Veselov, S.I. Yakunin: patient management

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

Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенное наследственное нарушение свертывающей системы крови, которое обусловлено количественным и/или качественным дефектом фактора Виллебранда. В зависимости от характера нарушений фактора Виллебранда выделяют 3 основных типа болезни. Наиболее тяжелым и редко встречающимся является 3-й тип БВ, основным патогенетическим принципом лечения которого служит заместительная терапия комбинированными концентратами факторов VIII и Виллебранда (Гемате® Пи Вилате). Следует отметить, что заместительная патогенетическая терапия применяется не только при БВ 3-го типа, но также у пациентов со 2-м типом БВ с качественными дефектами фактора Виллебранда и с БВ 1-го типа при выраженном геморрагическом синдроме. В мировой практике накоплен большой опыт применения данных препаратов при хирургических вмешательствах как у взрослых, так и у детей [1–3]. Однако в отечественной литературе мало сведений об их использовании при операциях у детей с БВ.

Под нашим наблюдением с 2018 по 2019 г. находились 2 пациента детского возраста с 3-м типом БВ, которым было проведено оперативное лечение на базе клиник СПбГПМУ.

Интересным представляется случай проведения оперативного вмешательства по поводу артериовенозной мальформации левой височной области. Сосудистые мальформации у пациентов с БВ были впервые описаны в 1960 г. доктором Armand Quick [4]. Частота встречаемости ангиодисплазий варьирует в зависимости от типа БВ. При обследовании 4503 пациентов с БВ установили, что ангиодисплазия присутствует у больных с дефицитом высокомолекулярных мультивитов фактора Виллебранда (HMWVWF). Ангиодиспла-

зия наблюдалась у 2 % со 2-м и у 4,5 % пациентов с 3-м типом БВ [4]. Ассоциация между ангиодисплазией и желудочно-кишечными кровотечениями впервые была описана в 1976 г. Ramsay [4], она характеризуется расширением капилляров и хрупкой дисфункциональной сосудистой сетью [5]. Ангиодисплазия — основная причина желудочно-кишечных кровотечений у пожилых и пациентов среднего возраста в общей популяции (2,6–6,2 %) при типе 2А БВ с изолированным дефицитом HMWVWF [6].

Клинический случай № 1

Пациент К.А.Д., 13 лет, с 05.12.2018 по 27.12.2018 находился в отделении сосудистой хирургии СПбГПМУ с основным диагнозом: артериовенозная мальформация левой височной области, 3-й тип БВ, тяжелое течение; сопутствующий диагноз — аутоиммунный тиреоидит.

Из анамнеза известно, что диагноз 3-й тип БВ, тяжелое течение (активность фактора VIII — 1,3 %, активность фактора Виллебранда — 0,4 %, антиген фактора Виллебранда < 1 %) установлен в Измайловской детской клинической больнице (г. Москва) в июне 2006 г. в возрасте 6 месяцев. Наследственный характер заболевания отрицается. Проявления: с раннего детского возраста в виде кожного геморрагического синдрома, рецидивирующих носовых кровотечений, гемартроза правого IV пьстно-фалангового сустава (2014 г.), рецидивирующих гемартрозов левого голеностопного сустава с развитием хронического синовита (2018 г.) и артропатии I степени. Кожно-слизистый геморрагический синдром и гемартрозы явились основанием для назначения профилактической заместительной терапии факторами. Профилактическое лечение проводилось с 2006 по 2012 г. препаратами фактора VIII; с 2012 г. — комбинированным препаратом факторов VIII и Вилле-

бренда (Гемате® П) в дозе 500/1200 МЕ 3 раза в неделю с недостаточным клиническим эффектом. В связи с низкой приверженностью родителей к лечению пациент получал заместительную терапию нерегулярно. В 2014 г. больной консультирован в Городском центре по лечению гемофилии, было проведено фармакокинетическое исследование. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной профилактической дозировке препарата. Рекомендовано проведение профилактики препаратом Гемате® П в режиме 1000/2400 МЕ 3 раза в неделю, однако родители не придерживались назначенной терапии.

В конце сентября 2018 г. мать ребенка было случайно замечено мягкотканное образование в височной области слева.

Пациент был обследован по месту жительства (г. Вологда). 28.09.2018 проведена рентгенография черепа в 2 проекциях — костной патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование мягких тканей головы от 28.09.2018 — в височно-лобной области головы слева визуализируется анэхогенное образование линейной формы размерами 31 × 2 × 6 мм, контуры четкие, неровные с перетяжкой, структура однородная. В режиме цветового доплеровского картирования визуализируется высокоскоростной хаотичный турбулентный кровотоки.

При поступлении в клинику СПбГПМУ в отделении сосудистой хирургии проведена магнитно-резонансная томография с контрастным усилением — патологии головного мозга, ликворной системы не выявлено.

По ходу ветвей поверхностной височной артерии визуализируется расширенная, пульсирующая сосудистая сеть. Аускультативно выслушивается систолодиастолический шум.

Предоперационный диагноз: сосудистая мальформация тканей левой височно-лобно-теменной области.

03.12.2018 пациенту проведено фармакокинетическое исследование — определение показателей гемостаза до и через 30 мин после введения препарата Гемате® П 500 + 1200 МЕ из расчета 11 МЕ/кг массы тела по фактору VIII:C и 26 МЕ/кг массы тела по ристоцетин-кофакторной активности, вес пациента — 47 кг (табл. 1).

Данные фармакокинетического исследования свидетельствуют о том, что для проведения хирургического вмешательства за 30 мин до операции необходимо ввести 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П.

12.12.2018 выполнена операция (на фоне введения за 30 мин до операции 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П): устранение артериовенозной мальформации левой височной области. Изначально производилась разметка ветвей височной артерии. Выполнены 2 поперечных разреза длиной 1 см, затем выделены 2 ветви (рис. 1), взяты на турникеты (видна пульсация, стенка артерии дряблая, извитая). Приводящие концы артерий прошиты, перевязаны нитью 4/0. Вскрыт просвет сосуда, введено 5 фрагментов кетгута 4/0. Периферический конец перевязан. Сосуды пересечены. Кровотечения нет. Во время операции введено 300,0 мл раствора Рингера, по окончании — стерофундин изотонический 250,0 мл.

Таблица 1. Определение показателей гемостаза

Table 1. Determination of hemostasis indicators

Показатель Indicator	Коагулограмма от 03.12.2018 Coagulogram		
	до введения before introduction	через 30 мин after 30 minutes	норма norm
Время свертывания крови по Ли–Уайту Lee–White clotting time	12 мин 12 minutes	8 мин 40 с 8 minutes 40 seconds	5–11 мин 5–11 minutes
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	2,07 с 2.07 seconds	1,40 с 1.40 seconds	0,8–1,1 с 0.8–1.1 seconds
Каолиновое время Kaolin clotting time	105,1 с 105.1 seconds	76 с 76 seconds	60–90 с 60–90 seconds
Фактор VIII Factor VIII	4,1 %	33,3 %	58–160 %
Фактор Виллебранда (активность) Von Willebrand factor	0,4 %	32,7 %	55–160 %
Антиген фактора Виллебранда Antigen Von Willebrand factor	< 1 %	50,8 %	55–165 %
Активность по Квику Quick prothrombin test	80,50 %		73–120 %
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	1,10		0,86–1,16
Фибриноген Fibrinogen	2,77 г/л 2.77 g/l		2,0–4,0 г/л 2,0–4,0 g/l
Число тромбоцитов Number of thrombocytes	325 × 10 ⁹		180–360 × 10 ⁹
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином Ristocetin-induced platelet aggregation	2 %	48 %	76–101 %



Рис. 1. Выделение ветвей височной артерии
Fig. 1. Isolation of branches of the temporal artery

После вмешательства состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает, течение раннего послеоперационного периода гладкое. Швы состоятельны, гематом нет (рис. 2).



Рис. 2. Состояние швов в послеоперационном периоде
Fig. 2. State of sutures in the postoperative period

В ходе послеоперационного контроля гемоглобин — 135 г/л. Заместительную терапию препаратом Гемате® П в послеоперационном периоде проводили до полного заживления раны в течение 7 дней после вмешательства по следующей схеме: в день операции через 12 ч после ее окончания было внутривенно введено 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П; затем с первых по 7-е сутки вводили 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П 1 раз в день. После выписки рекомендовано регулярное проведение профилактического лечения препаратом Гемате® П 1000 + 2400 МЕ 3 раза в неделю.

Следует отметить, что клиническая ситуация потребовала массивной заместительной терапии препаратом Гемате® П в послеоперационном периоде. Данные коагулограммы, проведенные как в раннем послеоперационном периоде, так и в последующие дни, не выявили накопительного эффекта со стороны фактора VIII. Данный показатель важен с точки зрения риска развития тромбоза. Нами отмечено повышение фактора VIII в пределах физиологических значений: в первые сутки показатель достигал плато, а в дальнейшем — снижался.

После снятия швов раны зажили первичным натяжением. На 8-е сутки отмечено появление болезненного инфильтрата в клетчатке в послеоперационной зоне. Получал антибактериальную терапию, местное лечение. Признаков инфицирования кожи и мягких тканей не было. В динамике размеры инфильтрата и болевой синдром уменьшились.

Клинический случай № 2

Второй случай также демонстрирует эффективность патогенетической заместительной терапии препаратом Гемате® П при проведении ортопедической операции пациентке с 3-м типом БВ.

Пациентка С., 7 лет, поступила по направлению из Ростова-на-Дону в хирургическое отделение ортопедии и травматологии СПбГПМУ 24.05.2019 с жалобами на боли и нарушение подвижности в 5-м пальце левой кисти. Из анамнеза известно, что пациентка страдает 3-м типом БВ, тяжелое течение (активность фактора VIII 2,1 %, активность фактора Виллебранда 0,4 %, антиген фактора Виллебранда < 1 %).

Диагноз ребенку установлен на первом году жизни. Наследственный характер заболевания отрицается. Проявления: с раннего детского возраста в виде кожного геморрагического синдрома (множественные экхимозы, петехиальная сыпь), рецидивирующих носовых кровотечений, рецидивирующих гемартрозов голеностопных суставов, чаще левого. Хронический синовит левого голеностопного сустава. Пациентка регулярно проводит профилактическое лечение комбинированным препаратом фактора VIII/фактора Виллебранда (Гемате® П) в дозе 500/1200 МЕ 3 раза в неделю с достаточным клиническим эффектом. Показанием для назначения профилактической терапии послужили также кожно-геморрагический синдром и гемартрозы, что перекликается с данными международных исследований, в которых отмечено, что показаниями для профилактической терапии в большинстве случаев являются эти же симптомы [7]. J.C. Gill et al. рекомендуют проводить заместительную терапию как при рецидивирующих кровотечениях из слизистых, так и при рецидивирующих кровотечениях других локализаций. Несомненно, важно проводить профилактику кровотечения при оперативном вмешательстве [8].

Из анамнеза заболевания пациентки: 21.05.2019 получила травму, упав на улице. По месту жительства проведена иммобилизация кисти.

На момент госпитализации свежих геморрагических проявлений не отмечено. Пациентка с избыточным весом (вес без одежды и обуви — 38 кг). При ходьбе щадит левый голеностопный сустав, опора на носок. Местно: 5-й палец левой кисти отечен, гиперемирован, болезненный при осмотре. Проведено рентгеновское обследование: эпифизеолиз проксимальной фаланги 5-го пальца левой кисти (рис. 3).

На основании данных клинико-рентгенологического обследования показано оперативное лечение.

В 2018 г. проведено фармакокинетическое исследование до и после введения 500 + 1200 МЕ Гемате® П (13,5 МЕ/кг по фактору VIII и 32,4 МЕ/кг по ристоцетин-кофакторной активности) (табл. 2).

Оперативное вмешательство проводилось на фоне заместительной терапии препаратом Гемате® П: за 30 мин до хирургического вмешательства введено 1000 + 2400 МЕ. Выполнена закрытая репозиция костных отломков в месте перелома металлоостеосинтезом в области проксимального метаэпифиза основной



Рис. 3. Рентгенограмма левой кисти до оперативного вмешательства
Fig. 3. X-ray of the left hand before surgery

фаланги 5-го пальца (рис. 4). Состояние костных отломков удовлетворительное (рис. 5). Для уменьшения возможной травматизации и снижения риска геморрагических осложнений костные отломки зафиксированы интрамедуллярной установкой инъекционной иглы.

В послеоперационном периоде проводился мониторинг показателей гемостаза в целях рационального выбора терапии (табл. 3).

Заместительную терапию препаратом Гемате® П в послеоперационном периоде проводили до полного заживления раны в течение 3 дней после операции по следующей схеме: 1000 + 2400 МЕ на введение утром



Рис. 4. Рентгенограмма, проведенная во время репозиции
Fig. 4. X-ray picture during reposition

и 500 + 1200 МЕ на введение вечером, затем в течение 4 суток по 500 + 1200/1000 + 2400 МЕ на введение через день. Следует отметить, что при данной массивной заместительной терапии в послеоперационном периоде также не был зафиксирован накопительный эффект со стороны фактора VIII в коагулограмме. Активность фактора VIII в послеоперационном периоде колебалась от 98 до 132 % – в пределах референсных значений.

Через 25 дней после операции спицу удалили. Заместительная гемостатическая терапия при этом проводилась аналогично заместительной терапии при выполнении вмешательства.

Таблица 2. Показатели плазменного звена гемостаза

Table 2. Indicators of the plasma level of hemostasis

Показатель Indicator	Коагулограмма от 05.06.2018 Coagulogram			
	до введения before introduction	через 30 мин after 30 minutes	через 24 ч after 24 hours	норма norm
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	1,75 с 1.75 seconds	1,16 с 1.16 seconds	1,21 с 1.21 seconds	0,8–1,2 с 0.8–1.2 seconds
Фактор VIII Factor VIII	6,90 %	48,90 %	40,00 %	50–200 %
Фактор Виллебранда (активность) Von Willebrand factor	0,40 %	62,00 %	2,70 %	50–150 %
Антиген фактора Виллебранда Antigen Von Willebrand factor	< 1 %	86,00 %	10,90 %	55–165 %
Активность по Квику Quick prothrombin test	88,50 %			73–120 %
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	1,07			0,86–1,16



Рис. 5. Рентгенограмма: результат оперативного лечения
Fig. 5. X-ray: the result of surgical treatment

В связи с тем, что у пациентки наблюдаются рецидивирующие гемартрозы голеностопных суставов, в дальнейшем рекомендовано проведение регулярного профилактического лечения препаратом Гемате® П 1200 + 2400 МЕ 3 раза в неделю.

Обсуждение

Эффективность использования препарата Гемате® П при хирургических вмешательствах соответствует данным литературы. Например, в 2002 г. I. Scharrer опубликовал сообщение с оценкой 111 случаев хирургических вмешательств (за исключением экстракции зубов) у 103 пациентов с БВ; операции проводились в период с 1984 по 2002 г., 76 из них были ортопедическими [9]. Ранее А.А. Kurth et al. представили 15-летний опыт проведения хирургических вмешательств у 43 пациентов с БВ [10]. Общий клинический результат у этих больных, перенесших суммарно 111 хирургических вмешательств на фоне терапии препаратом Гемате® П, в 99 % случаев характеризовался как отличный/хороший. Ряд пациентов с легкой формой БВ нуждались в проведении профилактики тромбозов. В 103 проанализированных случаях тромбозомболических событий не наблюдалось [9].

В данной работе представлены результаты оперативного вмешательства у пациентов с 3-м типом БВ на фоне применения препарата Гемате® П. Его использование было 100 % эффективным в обоих случаях, контроль гемостаза наблюдался на протяжении всего периоперационного периода. Доза насыщения составила 51 МЕ/кг и 64 МЕ/кг по ристоцетин-кофактор-

Таблица 3. Коагулограмма после оперативного вмешательства от 24.05.2019 (через 12 ч после введения препарата)

Table 3. Coagulogram after surgery intervention from 24.05.2019 (12 hours after administration of the drug)

Показатель Indicator	Коагулограмма от 25.05.2019 Coagulogram	Норма Norm
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	35,6 с 35.6 seconds	25,1–36,5 с 25.1–36.5 seconds
Фактор VIII Factor VIII	91,2 %	50–150 %
Антиген фактора Виллебранда Antigen Von Willebrand factor	120 %	40,6–152,6 %
Протромбиновое время Prothrombin time	12,1 с 12.1 seconds	10,1–13,0 с 10.1–13.0 seconds
D-димер D-Dimer	131 нг/мл 131 ng/ml	0–250 нг/мл 0–250 ng/ml
Антитромбин Antithrombin	122 %	79–112 %
Тромбиновое время Thrombin time	21,6 с 21.6 seconds	15,8–24,9 с 15.8–24.9 seconds
Фибриноген по Клаусу Clauss Fibrinogen	3,89 г/л 3.89 g/l	1,4–4,0 г/л 1.4–4.0 g/l

ной активности в 1-м и 2-м случаях соответственно. Поддерживающая доза — 51 МЕ/кг и 32 МЕ/кг; интервал между введениями в первые сутки после операции составил 12 ч, а затем через 24 ч в течение 7 суток. Препарат оказался безопасным при применении больших объемов за короткий период времени. Его использование не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями. Более того, нами не отмечено накопительного эффекта фактора VIII.

Оба случая наглядно демонстрируют различные клинические ситуации, наблюдающиеся у пациентов с 3-м типом БВ при отсутствии адекватной заместительной терапии. У обоих детей в раннем возрасте отмечались гемартрозы. Данное клиническое проявление, по данным С. Escuriola, регистрируется у 8 % пациентов с БВ [11].

По литературным данным, профилактическое лечение наиболее часто назначалось больным с поражениями суставов. В исследовании, включавшем 5343 пациента с БВ, в 41 % случаев показанием для назначения профилактики было именно поражение суставов [12]. Другое исследование, проведенное в шведской популяции, подтверждает эту статистику. Отмечено, что наиболее частыми причинами для назначения профилактики при БВ в 22 % наблюдений являются гемартрозы, в 27 % — кожно-геморрагический синдром в сочетании с кровоизлияниями в суставы [13–15].

Профилактическая терапия препаратом Гемате® П способствовала значимому снижению количества

кровотечений с 11 до 1 в год, что позволяет полностью контролировать кожно-геморрагический синдром, а также предотвратить дальнейшее прогрессирование поражений суставов. Наилучшие результаты были получены при начале профилактической терапии в возрасте до 5 лет. При начале профилактической терапии в возрасте старше 15 лет у пациентов обнаруживались клинические и рентгенологические признаки поражения суставов, несмотря на значительное снижение количества кровотечений. Лечение препаратом Гемате® П было безопасным, ни тромбозов, ни передачи вирусов не зарегистрировано [14, 15].

Приведенные литературные данные полностью подтверждаются клиникой, наблюдавшейся у наших

пациентов с 3-м типом БВ, так как именно несвоевременное начало и низкая приверженность к профилактическому лечению, которые часто встречаются в данной группе больных, и привели к необратимым артропатиям.

Препарат Гемате® П более 30 лет эффективно используется для лечения БВ, для длительной и краткосрочной профилактики при хирургических вмешательствах. Кумулятивное количество препарата, реализованного во всем мире, составляет свыше 5,2 млрд МЕ, что соответствует приблизительно 2,6 млн стандартных доз. Объем потребления — около 25 тыс. пациентов. Приведенные данные подтверждают высокую безопасность препарата, проверенную временем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Windyga J., von Depka-Prondzinski M.; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1072–9. doi: 10.1160/TH10-10-0631.
2. Gill J.C., Lethager S., Di Paola J., Mannucci P., Bernstein J., Manco-Johnson M., Bergman G., Nichols W.L. and the Humate-P Surgery Study Group. Von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate (Humate-P) for surgical prophylaxis of excessive bleeding in patients with severe von Willebrand disease (VWD). Poster presented at the Meeting of the World Federation of Haemophilia 2006; Poster #898.
3. Lethagen S., Kyrle P.A., Castaman G., Haertel S., Mannucci P.M. and the Haemate P Surgical Study Group. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1420–30. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02588.x.
4. Selvam S., James P. Angiodysplasia in von Willebrand disease: Understanding the clinical and basic science. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(6):572–80. doi:10.1055/s-0037-1599145.
5. Franchini M., Mannucci P. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *ThrombHaemost* 2014;112:427–31. doi: 10.1160/TH13-11-0952.
6. Castaman G., Federici A.B., Tosetto A.S., Marca L.A., Stufano F., Mannucci P.M., Rodeghiero F. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):632–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04661.x.
7. Frankini M., Targher G., Lippi G. Prophylaxis in von Willebrand disease. *Ann Hematol* 2007;86:699–704. doi: 10.1007/s00277-007-0343-1.
8. Gill J.C., Castaman G., Windyga J., Kouides P. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015;126(17):2038–46. doi: 10.1182/blood-2016-04-711259.
9. Scharrer I. Surgery in von Willebrand disease patients. *Biomedical Progress* 2002;15:18–22. doi: 10.1097/MBC.0000000000000500.
10. Kurth A.A., Ludwig G., Scharrer I. [Prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment of von Willebrand syndrome in orthopedic trauma patients]. *Orthopade* 1999;28(4):366–74. doi: 10.1007/PL00003619.
11. Oldenburg J., Young G., Santagostino E., Escuriola Ettingshausen C. The importance of inhibitor eradication in clinically complicated hemophilia A patients. *Expert Rev Hematol* 2018;11(11):857–62. doi: 10.1080/17474086.2018.1521718.
12. Lassila R., Holme P.A., Landorff A., Petrini P., Onundarson P.T., Hillarp A. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:495–502. PMID: 22102192.
13. Berntorp E., Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(Suppl. 1):S23–S26. doi:10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18.
14. Lethagen S. Clinical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006;118(Suppl. 1):S9–S11. doi: 10.1016/j.thromres.2006.01.021.
15. Berntorp E., Abshire T.; vWD Steering Committee. The von Willebrand disease prophylaxis network (VWD PN): exploring a treatment concept. *Thromb Res* 2006;118 Suppl. 1: S19–S22. doi: 10.1016/j.thromres.2006.01.016.

Статья поступила в редакцию: 08.11.2019. Принята в печать: 20.12.2019.
Article was received by the editorial staff: 08.11.2019. Accepted for publication: 20.12.2019.

Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтректиниба

А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, К.И. Киргизов

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Амина Магомедовна Сулейманова a.sulejmanova@ronc.ru

Гены рецепторной тирозинкиназы (*NTRK1*, 2, 3) являются протоонкогенами, которые встречаются при различных солидных опухолях у детей и взрослых. В настоящее время секвенирование нового поколения является предпочтительной платформой для обнаружения транслокаций гена *NTRK*. В научной литературе представлены данные об эффективности применения энтректиниба (*entrectinib*) у пациентов с транслокацией генов *NTRK*, *ROS1* и *ALK*, независимо от гена-партнера. В перспективе терапия энтректинибом может стать альтернативой химиотерапии либо использоваться в комбинированном или комплексном лечении как первичных злокачественных новообразований, так и в случае рефрактерных, нерезектабельных и рецидивирующих форм заболевания.

Ключевые слова: ген *NTRK*, солидные опухоли, дети, взрослые, ингибиторы тирозинкиназы, энтректиниб, редкие опухоли

Для цитирования: Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Киргизов К.И. Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтректиниба. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):62–8.

New approaches in the treatment of solid tumors in children and adolescents using the targeted drug entrectinib

A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, K.I. Kirgizov

Research 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

The receptor tyrosine kinase genes (*NTRK1*, 2, 3) are proto-oncogenes that are found in various solid tumors in children and adults. Currently, next-generation sequencing (NGS) is the preferred platform for detecting *NTRK* gene translocations. The scientific literature presents data on the effectiveness of entrectinib in patients with translocation of the *NTRK*, *ROS1* and *ALK* genes, regardless of the partner gene. In the future, entrectinib therapy can become an alternative to chemotherapy or can be used in combination or complex treatment of both primary malignant neoplasms and in the case of refractory, unresectable and recurrent forms of the disease.

Key words: *NTRK* gene fusions, solid tumors, children, adult, tyrosine kinase inhibitor, entrectinib, rare tumors

For citation: Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Kirgizov K.I. New approaches in the treatment of solid tumors in children and adolescents using the targeted drug entrectinib. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):62–8.

Информация об авторах

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Information about the authors

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

K.I. Kirgizov: 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, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Вклад авторов

А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, К.И. Киргизов: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Authors' contributions

A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, K.I. Kirgizov: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

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

За прошедшие несколько лет представление о возможностях терапии солидных опухолей кардинально изменилось благодаря совершенствованию методов диагностики, позволяющих изучить молекулярно-генетический профиль опухолей. Выявление различных генетических aberrаций позволило использовать полученные данные в качестве прогностических биомаркеров и терапевтических мишеней, а разработка новых селективных молекул, ингибирующих действие активных белков, позволила перейти на персонализированный подход в лечении злокачественных новообразований (ЗНО). В настоящее время хорошо известна роль таких драйверов онкогенеза, как киназы анапластической лимфомы (*ALK*), онкоген *C-ROS1* (*ROS1*), нейротрофические тирозин-рецепторные киназы (*NTRK1*, 2, 3), которые встречаются при различных солидных опухолях у детей и взрослых, — инфантильная фибросаркома (ИФС), врожденная мезобластная нефрома, воспалительная миофибробластическая опухоль, секреторный рак молочной железы, меланома, рак легких, колоректальный рак и т. д.

В данной работе проанализировано современное состояние молекулярно-ориентированной и прецизионной терапии *NTRK*-позитивных опухолей, рассмотрены перспективы использования ингибиторов Trk (тропомиеозин-рецепторная киназа), в частности энтректиниба, для повышения эффективности лечения в клинической практике, а также рассмотрены основные методы выявления транслокаций генов *NTRK1*, 2 и 3.

Структура и роль *NTRK* в онкогенезе

Семейство рецепторов Trk содержит 3 трансмембранных белка — TrkA, TrkB и TrkC, которые кодируются генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* расположенными на хромосомах 1q23.1, 9q21.33 и 15q25.3 соответственно.

Рецепторы Trk в своей структуре имеют внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранную область и внутриклеточный аденозинтрифосфат-связывающий домен [1].

Активация рецепторов Trk происходит при связывании лиганда с внеклеточным доменом рецептора. Нейротрофины являются лигандами для рецепторов Trk, при этом стоит подчеркнуть, что нейротрофины специфичны для каждого рецептора, к примеру фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) активирует TrkA, для TrkB характерным является связывание с нейротрофическим фактором мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофином 4 (neurotrophin 4, NT-4) и нейротрофином 5

(neurotrophin 5, NT-5), нейротрофин 3 (neurotrophin 3, NT-3) связывает как TrkA, так и TrkC. Взаимодействие лиганд-рецептор запускает гомодимеризацию рецептора, фосфорилирование киназного домена и активацию нижестоящих путей сигнальной трансдукции — путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, RAS/MAPK), фосфолипазы C-γ (phospholipase C gamma, PLC-γ) при связывании NGF с TrkA, что приводит к усилению пролиферации. Связывание BDNF с TrkB активирует пути RAS/ERK (extracellular signal-related kinase, ERK), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и PLC-γ. Активация пути PI3K/АКТ осуществляется путем связывания NT-3 с TrkC и приводит к прекращению апоптоза и усилению пролиферации клеток [2]. Таким образом, правильная регуляция активации Trk-рецепторов играет ключевую роль в развитии и функционировании центральной (ЦНС) и периферической нервной систем.

Рецепторы Trk широко экспрессируются в нервной системе, а также во многих других тканях, включая легкие, кости и β-клетки поджелудочной железы.

Гены *NTRK1*, 2 и 3

Впервые транслокация гена *NTRK1* описана при колоректальном раке с формированием химерного транскрипта *TPM3 — NTRK1* [3]. Мутации в этом гене связаны с врожденной нечувствительностью к боли с ангидрозом (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis, CIPA), когнитивными нарушениями и ЗНО как у детей, так и у взрослых [3, 4].

Ген *NTRK1* расположен на хромосоме 1q21-22 и состоит из 17 экзонов. Белок TrkA индуцирует дифференцировку клеток и может играть роль в определении подтипов сенсорных нейронов [4].

Ген *NTRK2* расположен на хромосоме 9q22 и состоит из 24 экзонов. TrkB играет роль в развитии и созревании как ЦНС, так и периферической нервной системы, влияя на выживание, пролиферацию, миграцию, дифференцировку, образование синапсов и пластичность нейронов [5, 6].

Ген *NTRK3* расположен на хромосоме 15q25. На сегодняшний день известно, что TrkC играет ключевую роль в дифференцировке клеток и развитии проприоцептивных нейронов. Рецептор TrkC обнаружен в гиппокампе, коре головного мозга и зернистом слое мозжечка [2, 7].

Благодаря использованию высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), было продемонстрировано, что генетические aberrации с вовлечением генов

NTRK1–3, встречаются в 1 % всех солидных опухолей [8–10]. Однако стоит отметить, что некоторые редкие ЗНО демонстрируют достаточно высокий процент встречаемости данной транслокации, так при секреторном раке молочной железы частота обнаружения транслокации *NTRK* достигает 90–100 % [11] (табл. 1).

Наиболее распространенным механизмом онкогенной активации Trk является транслокация гена с формированием химерного транскрипта. Формирование последнего является результатом слияния 3'-конца протоонкогена (кодирующего киназный домен) с 5'-последовательностью гена-партнера посредством внутри- или межхромосомной перестройки. Полученный онкоген приводит к aberrантной экспрессии химерного белка и конститутивной активации (лиганд-независимой) киназного домена, что ведет к пролиферации и неконтрольному делению клеток [2, 7, 11].

В настоящее время известно большое количество генов-партнеров, участвующих в формировании химерных транскриптов, однако роль и влияние на прогноз заболевания в зависимости от участия того или иного гена-партнера не совсем ясны [2] (табл. 2). Стоит подчеркнуть, что выявление транслокации гена и определение гена-партнера в ряде случаев позволяет установить правильный диагноз в совокупности с гистологической картиной опухоли.

К альтернативным вариантам активации Trk относятся делеция гена *NTRK1* при остром миелоидном лейкозе и альтернативный сплайсинг TrkA при нейробластоме. Соматические мутации могут встречаться при других различных вариантах ЗНО у детей и взрослых: колоректальный рак, рак легких, меланома и т. д. [11]. Точные механизмы, с помощью которых соматические мутации в гене *NTRK* инициируют и способствуют канцерогенезу, до сих пор неизвестны.

Таблица 1. Частота встречаемости транслокаций *NTRK* при различных ЗНО, адаптировано из [10]

Table 1. The frequency of occurrence of *NTRK* translocations in various malignant neoplasms, adapted from [10]

Высокая частота встречаемости High frequency of occurrence (> 80 %)	Взрослые Adults	Секреторная карцинома слюнной железы <i>Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands</i> Секреторный рак молочной железы <i>Secretory breast cancer</i>
	Дети Children	ИФС и другие мезенхимальные опухоли <i>Infantile fibrosarcoma and other mesenchymal tumors</i> Врожденная мезобластная нефрома (клеточный, смешанный типы) <i>Congenital mesoblastic nephroma (cellular, mixed types)</i>
Средняя частота встречаемости Average frequency of occurrence (5–25 %)	Взрослые Adults	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>
	Дети Children	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i> Невус Шпица, меланома <i>Spitz nevi, melanoma</i> Глиома высокой степени злокачественности <i>High-grade glioma</i>
Низкая частота встречаемости Low frequency of occurrence (< 5 %)	Взрослые Adults	Аденокарцинома червеобразного отростка <i>Adenocarcinoma of the appendix</i> Глиома/глиобластома <i>Glioma/glioblastoma</i> Астроцитомы <i>Astrocytoma</i> Гастроинтестинальная стромальная опухоль <i>Gastrointestinal stromal tumor</i> Опухоли головы и шеи <i>Tumors of the head and neck</i> Рак легких <i>Lung cancer</i> Саркома <i>Sarcoma</i> Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>
		Острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, гистиоцитоз, множественная миелома, опухоль из дендритных клеток <i>Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, histiocytosis, multiple myeloma, a dendritic cell tumor</i> Саркома матки <i>Uterine sarcoma</i> Холангиокарцинома <i>Cholangiocarcinoma</i> Рак поджелудочной железы <i>Pancreas cancer</i> Меланома <i>Melanoma</i> Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>
	Дети Children	Ганглиоглиома <i>Ganglioglioma</i>

Таблица 2. Транслокация генов *NTRK1*, 2 и 3 и гены-партнеры при различных видах ЗНО, адаптировано из [2] (начало)

Table 2. *NTRK1*, 2 and 3 genes translocation and partner genes in various malignant neoplasms, adapted from [2] (beginning)

Химерный транскрипт Gene fusion	Тип новообразования Cancer type	Год описания Year of description
<i>NTRK1</i>		
<i>LMNA-NTRK1</i>	Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	2016
	Мякотканная саркома <i>Soft tissue sarcoma</i>	2015
	Невус Шпица, меланома <i>Spitz nevi, melanoma</i>	2014
	Саркомы у детей и молодых взрослых <i>Sarcomas in children and young adults</i>	2015
	Врожденная ИФС <i>Congenital infantile fibrosarcoma</i>	2015
<i>TPM3-NTRK1</i>	Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	2014–2015
	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>	1989 1995
	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014
<i>SQSTM1-NTRK1</i>	Немелкоклеточный рак легкого <i>Non-small-cell lung cancer</i>	2015
<i>NTRK1-SQSTM1</i>	Немелкоклеточный рак легкого <i>Non-small-cell lung cancer</i>	2015
<i>NFASC-NTRK1</i>	Мультиформная глиобластома <i>Glioblastoma multiforme</i>	2013 2014
<i>BCAN-NTRK1</i>	Мультиформная глиобластома <i>Glioblastoma multiforme</i>	2013 2014
<i>PPL-NTRK1</i>	Карцинома щитовидной железы <i>Thyroid carcinoma</i>	2015
<i>RFWD2-NTRK1</i>	Крупноклеточная нейроэндокринная опухоль легкого <i>Large cell neuroendocrine tumour lung</i>	2014
<i>CD74-NTRK1</i>	Аденокарцинома легкого <i>Lung adenocarcinomas</i>	2013
<i>MPRIP-NTRK1</i>	Аденокарцинома легкого <i>Lung adenocarcinomas</i>	2013
<i>RABGAP1-NTRK1</i>	Внутрипеченочная холангиокарцинома <i>Intrahepatic cholangiocarcinoma</i>	2014
<i>TFG-NTRK1</i>	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>	1995
<i>TP53-NTRK1</i>	Невус Шпица, меланома <i>Spitz nevi, melanoma</i>	2014
<i>NTRK2</i>		
<i>Unknown-NTRK1</i>	Аденокарцинома червеобразного отростка <i>Adenocarcinoma of the appendix</i>	2016
<i>AFAP1-NTRK2</i>	Глиома низкой степени злокачественности <i>Low-grade glioma</i>	2014
<i>AGBL4-NTRK2</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014
<i>NACC2-NTRK2</i>	Пилоцитарная астроцитома <i>Pilocytic astrocytomas</i>	2013
<i>PAN3-NTRK2</i>	Плоскоклеточный рак головы и шеи <i>Head and neck squamous cell carcinoma</i>	2014
<i>QKI-NTRK2</i>	Пилоцитарная астроцитома <i>Pilocytic astrocytomas</i>	2013
<i>TRIM24-NTRK2</i>	Аденокарцинома легкого <i>Lung adenocarcinoma</i>	2014
<i>VCL-NTRK2</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014

Таблица 2. Транслокация генов *NTRK1*, 2 и 3 и гены-партнеры при различных видах ЗНО, адаптировано из [2] (окончание)

Table 2. *NTRK1*, 2 and 3 genes translocation and partner genes in various malignant neoplasms, adapted from [2] (end)

Химерный транскрипт Gene fusion	Тип новообразования Cancer type	Год описания Year of description
<i>NTRK3</i>		
<i>ETV6-NTRK3</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2013
	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014
	Секреторная карцинома молочной железы <i>Secretory carcinoma of the breast</i>	2002 2015
	Протоковая карцинома молочной железы <i>Breast ductal carcinoma</i>	2004 2005 2011 2014
	ИФС <i>Infantile fibrosarcoma</i>	2000 2004
	Врожденная мезобластная нефрома <i>Congenital mesoblastic nephroma</i>	2002
	Радиационно-ассоциированный рак щитовидной железы <i>Radiation-associated thyroid cancer</i>	2014
	Острый миелоидный лейкоз <i>Acute myeloid leukemia</i>	1998 1999 2011
	Гастроинтестинальная стромальная опухоль <i>Gastrointestinal stromal tumor</i>	2015
	Секреторная карцинома слюнной железы <i>Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands</i>	2015
<i>BTBD1-NTRK3</i>	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>	2014
	Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	2015
	Воспалительная миофибробластическая опухоль <i>Inflammatory myofibroblastic tumors</i>	2016
	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014

Методы диагностики транслокаций *NTRK*

Идентификация транслокаций гена *NTRK* имеет важное клиническое значение для пациентов с нерезектабельными/метастатическими и рецидивирующими опухолями, так как их наличие и возможность воздействовать на них представляет собой дополнительную, а иногда и единственную терапевтическую опцию. Для достижения наибольшей клинической эффективности ингибиторов Trk необходима правильная диагностическая стратегия обнаружения транслокации гена *NTRK* в образцах опухоли.

Для оценки статуса гена *NTRK* используются различные методы диагностики: иммуногистохимиче-

ский анализ (ИГХ), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), NGS на основе ДНК или РНК [12].

Метод ИГХ позволяет диагностировать экспрессию Trk в ткани опухоли, обеспечивая доступную и быструю диагностику, что является непосредственным его преимуществом. Моноклональное антитело pan-Trk (EPR17341) является наиболее доступным и изученным антителом для обнаружения экспрессии Trk. Несколько исследований продемонстрировали высокую чувствительность (от 75 до 96,7 %) и специфичность (от 92 до 100 %) данного антитела в отношении *NTRK*-позитивных опухолей. Характер окрашивания зависит от гена-партнера, наиболее часто встречается цитоплазматическое окрашивание. Ядерная экспрессия описана при формировании химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, в то время как в случае с формированием транскрипта *LMNA-NTRK1* была продемонстрирована перинуклеарная экспрессия. При слиянии *NTRK* с партнерами тропомиозина характерной является мембранная экспрессия Trk [13].

Стоит отметить, что чувствительность антитела pan-Trk не одинакова для всех типов транслокаций, к примеру в наиболее крупном исследовании Z. Gatalica и et al. было показано, что чувствительность метода для транслокаций с вовлечением генов *NTRK1* и *NTRK2* составила 88 % и 89 % соответственно, при этом в отношении гена *NTRK3* только в 6/11 (54 %) *NTRK*-позитивных опухолях определялась экспрессия белка. Недавнее исследование Y. Hung et al. подтвердило высокую чувствительность, но не высокую специфичность клона pan-Trk при ИГХ-исследовании для идентификации *NTRK3*-позитивной ИФС [13, 14].

Кроме того, одним из ограничений в использовании метода ИГХ является физиологическая экспрессия Trk. Было показано, что при *NTRK*-негативных опухолях отмечалась экспрессия белка в опухолях с нейрональной и гладкомышечной дифференцировкой клеток, к примеру при гастроинтестинальных стромальных опухолях, лейомиосаркоме, нейробластоме, глиобластоме, примитивной миксоидной мезенхимальной опухоли младенцев, фиброзной гамартоме [15–17].

Таким образом, метод ИГХ с использованием клона EPR17341 может служить в качестве скрининга для выявления транслокаций генов *NTRK*, в частности *NTRK1* и *NTRK2*, однако для выявления всех *NTRK*-позитивных случаев необходима оценка статуса гена с использованием других методов диагностики.

Использование FISH-зондов также является хорошо известным и широко используемым методом для определения транслокаций с участием генов *NTRK*. Простота и точность диагностики достигается использованием 3 специфичных зондов, направленных на диагностику точки разрыва генов *NTRK1*, 2, 3, при этом нет необходимости точно знать партнер-

ский ген, участвующий в образовании химерного транскрипта. Одним из наиболее часто используемых коммерческих зондов является ETV6 – break apart зонд, который показал эффективность в подтверждении *ETV6-NTRK3*-перестройки при секреторной карциноме и ИФС. Метод детекции FISH обладает хорошей чувствительностью и специфичностью и часто используется в качестве «золотого стандарта» для оценки наличия хромосомных нарушений, тем не менее могут встречаться ложнонегативные результаты у небольшого процента пациентов, что может быть связано со сложными хромосомными перестройками в опухоли или нетипичными точками разрыва генов [12, 13].

Методика ОТ-ПЦР обеспечивает альтернативный подход в обнаружении химерных транскриптов с заранее известным участком последовательности, комплементарным праймеру. Данный метод требует знания обоих партнерских генов и точек их разрыва, кроме того, большое количество генов-партнеров, вариативность точек разрыва и вовлечения экзонов, а также необходимость наличия достаточного количества РНК в парафиновых блоках ограничивают эффективность данной методики [13].

NGS представляет собой точный метод для обнаружения транслокаций генов *NTRK* с высокой чувствительностью и специфичностью. Технология метода основана на секвенировании ДНК или РНК. Одним из явных преимуществ тестирования NGS на основе ДНК является его способность одновременно оценивать мутации, амплификации, делеции, микросателлитную нестабильность, а также транслокации генов. Однако следует учитывать, что не все платформы достоверно идентифицируют все варианты транслокаций *NTRK*, особенно с генами *NTRK2* и *NTRK3* [12, 13].

Преимущество NGS на основе РНК заключается в том, что секвенирование сфокусировано на зрелой мРНК и не затрагивает интроны. Недостатком метода является высокая зависимость от качества РНК, которое часто бывает неудовлетворительным при работе с тканью, полученной из парафиновых блоков [12, 13].

Ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы

Достижения в развитии новых методов диагностики позволили перейти на персонализированный подход в лечении онкологических заболеваний, на основе молекулярно-генетического профиля опухоли, идентификации молекулярных мишеней и разработки селективных ингибиторов активных белков. Исследование опухолевой ткани на наличие перестроек генов *NTRK* при любых солидных опухолях – единственный способ определить когорту пациентов, которым показано лечение ингибиторами Trk.

В настоящее время уже существуют ингибиторы Trk, показавшие высокую терапевтическую эффективность, одним из которых является энтректиниб (entrectinib) – селективный ингибитор рецепторных

тирозинкиназ Trk A/B/C, *ROS1*, *ALK*. В июне 2019 г. энтректиниб был впервые одобрен в Японии для терапии рефрактерных и метастатических форм солидных опухолей с наличием перестройки *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС у детей и взрослых. Одним из преимуществ данного агента является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, тем самым были показаны исключительные результаты противоопухолевой активности у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [18].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило препарат энтректиниб в августе 2019 г. для лечения взрослых и детей. Данное решение основано на результатах интегрированного анализа, включающего данные лечения 51 пациента с *ROS1*-положительным немелкоклеточным раком легкого и 54 больных с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (10 типов опухолей, более 19 гистологических типов) из исследований фазы II STARTRK-2, фазы I STARTRK-1 и фазы I ALKA-372-0011.

Решение также принято на основе результатов исследования фазы I/II STARTRK-NG, которое включало детей и молодых взрослых. Исследования проводились более чем в 150 центрах, в них были включены пациенты из 15 стран. Оценка безопасности проводилась в рамках интегрированного анализа данных по 355 участникам из этих 4 исследований [18–20].

В рамках вышеуказанных исследований изучалось применение препарата энтректиниб при нескольких типах солидных опухолей, среди которых рак молочной железы, холангиокарцинома, колоректальный, гинекологический, нейроэндокринный рак, рак легкого, рак слюнной железы, рак поджелудочной железы, саркома и рак щитовидной железы. При *ROS1*-положительном метастатическом немелкоклеточном раке легкого в результате лечения энтректинибом объем опухоли уменьшился у 78 % пациентов ($n = 51$), длительность ответа составляла от 1,8 до 36,8+ мес ($n = 40$ из 51). Кроме того, применение энтректиниба привело к уменьшению объема опухоли более чем у половины больных с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (частота объективного ответа – 57 %; $n = 54$), объективный ответ наблюдался при

10 различных типах опухолей (длительность ответа от 2,8 до 26,0+ мес; $n = 31$ из 54) [19]. Объективный ответ на терапию энтректинибом наблюдался также у пациентов с наличием метастазов в ЦНС на момент начала исследования [19, 20].

Эффективность энтректиниба у детей была продемонстрирована в I/Ib фазе исследования STARTRK-NG (NCT02650401). В группе пациентов с опухолями ЦНС (опухоли high-grade с наличием транслокации; $n = 5$) общий коэффициент ответа на терапию составил 100 %, включая 1 полный ответ (*ETV6-NTRK3*), 3 подтвержденных частичных ответа (*TPR-NTRK1*, *EEFIG-ROS1*, *EML1-NTRK2*) и 1 неподтвержденный частичный ответ (*GOPC-ROS1*) [21]. В группе пациентов с *NTRK*-позитивными экстракраниальными солидными опухолями ($n = 6$) частичный ответ был достигнут в 83 % случаев – 5/6 (*TFG1-ROS1*, *EML4-NTRK3*, *ETV6-NTRK3*, *KIF5B-ALK*, *ETV6-NTRK3*) и полный ответ у 17 % – 1/6 (*DCTN1-ALK*). У 1 больного с нейробластомой с наличием активирующей мутации *ALK* (F1174L) был достигнут полный ответ. У пациентов с отсутствием перестроек в таргетных генах ответа на терапию получено не было [21, 22].

В фазе Ib исследования медиана продолжительности терапии до достижения ответа составила 57 дней, при этом рекомендуемая безопасная доза препарата энтректиниб составила 550 мг/м² [21–23].

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 10 %) при лечении энтректинибом были: расстройство вкуса (41 %), усталость (28 %), головокружение (25 %), запоры (24 %), тошнота (21 %), диарея (23 %), увеличение веса (19 %), парестезии (19 %), повышение креатинина в крови (15 %), миалгия (15 %), периферические отеки (14 %), рвота (14 %), анемия (12 %), артралгия (12 %) и повышение аспаратаминотрансферазы (11 %) [23].

Выводы

Таким образом, терапия энтректинибом продемонстрировала свою эффективность, однако требуется дальнейшее исследование на больших группах пациентов. В перспективе терапия энтректинибом может стать альтернативой химиотерапии у первичных пациентов с нерезектабельными/распространенными формами ЗНО при условии наличия транслокации гена *NTRK*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Penault-Llorca F., Rudzinski E.R., Sepulveda A.R. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 2019;72(7):460–7. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679.
- Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1(2):e000023. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023.
- Pulciari S., Santos E., Lauver A.V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 1982;300(5892):539–42. doi: 10.1038/300539a0.
- Weier H.U., Rhein A.P., Shadravan F., Collins C., Polikoff D. Rapid physical mapping of the human *trk* protooncogene (*NTRK1*) to human chromosome 1q21-q22 by P1 clone selection, fluorescence in situ hybridization (fish), and computer-assisted microscopy. *Genomics* 1995;26:390–3. doi: 10.1016/0888-7543(95)80226-c.
- Nakagawara A., Liu X. G., Ikegaki N., White P.S., Yamashiro D.J., Nycum L.M., Biegel J.A., Brodeur G.M. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (*NTRK2*). *Genomics* 1995;25:538–46. doi: 10.1016/0888-7543(95)80055-q.
- Yeo G.S., Connie Hung C.C., Rochford J., Keogh J., Gray J., Sivaramakrishnan S., O'Rahilly S., Farooqi I.S. A *de novo* mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 2004;7:1187–9. doi: 10.1038/nn1336.
- Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and Trk inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:731–47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRK down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015;5(1):25–34. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765.
- Stransky N., Cerami E., Schalm S., Kim J.L., Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014;5:4846. doi: 10.1038/ncomms5846.
- Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (*NTRK*) genes. *J Clin Pathol* 2019;72(3):187–90. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205672.
- Hsiao S.J., Zehir A., Sirci A.N., Aisner D.L. Detection of Tumor *NTRK* Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn* 2019;21(4):553–71. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
- Solomon J.P., Hechtman J.F. Detection of *NTRK* Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res* 2019;79(13):3163–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0372.
- Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
- Hung Y.P., Fletcher C.D.M., Hornick J.L. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018;73(4):634–44. doi: 10.1111/his.13666.
- Chiang S., Cotzia P., Hyman D.M., Drilon A., Tap W.D., Zhang L., Hechtman J.F., Frosina D., Jungbluth A.A., Murali R., Park K.J., Soslow R.A., Oliva E., Iafrate A.J., Benayed R., Ladanyi M., Antonescu C.R. *NTRK* Fusions Define a Novel Uterine Sarcoma Subtype With Features of Fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2018;42(6):791–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001055.
- Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., Arcila M.E., Dogan S., Klimstra D.S., Ladanyi M., Jungbluth A.A. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of *NTRK* Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41(11):1547–51. doi: 10.1097/PAS.0000000000000911.
- Roche. Japan becomes the first country to approve Roche's personalized medicine Rozlytrek [media release]. 2019. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-18.htm>.
- Drilon A., Siena S., Ou S.I., Patel M., Ahn M.J., Lee J., Bauer T.M., Farago A.F., Wheler J.J., Liu S.V., Doebele R., Giannetta L., Cerea G., Marrapese G., Schirru M., Amatu A., Bencardino K., Palmeri L., Sartore-Bianchi A., Vanzulli A., Cresta S., Damian S., Duca M., Ardini E., Li G., Christiansen J., Kowalski K., Johnson A.D., Patel R., Luo D., Chow-Maneval E., Hornby Z., Multani P.S., Shaw A.T., De Braud F.G. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7(4):400–9. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.
- Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchschacher G.L. Jr., Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Maneval E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2019;pii:S1470-2045(19)30691-6. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- Robinson G.W., Gajjar A.J., Gauvain K.M., Basu E.M., Macy M.E., Maese L.D., Sabnis A.J., Foster J.H., Shusterman S., Yoon J., Weiss B.D., Abdelbaki M., Farid-Kapadia M., Meneses-Lorente G., Cardenas A., Hutchinson K., Bergthold G., Maneval E.C., Fox E., Desai A.V. Phase 1/1b trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl.):abstr. 10009. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10009.
- Desai A.V., Brodeur G.M., Foster J., Berg S.L., Basu E.M., Shusterman S., Sabnis A.J., Macy M., Yoon J., Gauvain K., Esquibel V., Maneval E.C., Multani P.S., Fox E. Phase 1 study of entrectinib (RXDX-101), a TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in children, adolescents, and young adults with recurrent or refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl.):abstr. 10536. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10536.
- Al-Salama Z.T., Keam S.J. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs* 2019;79(13):1477–83. doi: 10.1007/s40265-019-01177-y.
- Doebele R., Ahn M., Siena S., Drilon A., Krebs M., Lin C., De Braud F., John T., Tan D., Seto T., Dziadziuszko R., Arkenau H., Barlesi F., Rolfo C., Wolf J., Chow-Maneval E., Multani P., Cui N., Riehl T., Cho B.C. Efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2018;13(10 Suppl.):S321–S322;abstr. OA02.01 and presentation. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.239>.

Статья поступила в редакцию: 11.11.2019. Принята в печать: 20.12.2019.

Article was received by the editorial staff: 11.11.2019. Accepted for publication: 20.12.2019.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-69-75>

Венозные тромбозы в детской онкологии (обзор литературы)

С.Ш. Узueva, П.А. Жарков

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

Контактные данные: Селима Шамильевна Узueva selimauzueva@gmail.com

Развитие венозных тромбозов (ВТ) является частым осложнением в терапии детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Патогенез ВТ у детей со ЗНО является мультифакторным, включающим изменения в системе гемостаза, вызываемые как самим первичным заболеванием, так и методами лечения.

Ключевые слова: тромбоз, венозный тромбоз, рак, солидные опухоли, дети

Для цитирования: Узueva С.Ш., Жарков П.А. Венозные тромбозы в детской онкологии (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):69–75.

Venous thrombosis in pediatric cancer (literature review)

S.Sh. Uzueva, P.A. ZharkovDmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in children being treated for cancer. Pathogenesis of VTE in children with cancer is multifactorial, including changes in the hemostatic system caused by the primary disease itself as well as methods of treatment.

Key words: thromboembolism, venous thrombosis, cancer, solid tumors, children

For citation: Uzueva S.Sh., Zharkov P.A. Venous thrombosis in pediatric cancer. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):69–75.

Информация об авторах

С.Ш. Узueva: врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: selimauzueva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8279-1832>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-гематолог консультативного отделения, врач-педиатр стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pzharkoff@gmail.com

Information about the authors

S.Sh. Uzueva: Hematologist Advisory Unit Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: selimauzueva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8279-1832>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist Advisory Unit, Short-Term Hospital Pediatrician of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pzharkoff@gmail.com

Вклад авторов

С.Ш. Узueva: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

П.А. Жарков: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

S.Sh. Uzueva: scientific publications review and analysis, data analysis, writing the text of the article, design of the article, preparing the list of the references, composing a resume

P.A. Zharkov: analysis of scientific material, 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

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смерти у детей в мире. Большое внимание фокусируется на профилактике осложнений основного заболевания и специфической терапии. Одним из таких осложнений являются венозные тромбозы (ВТ) [1]. В настоящее время нет

рекомендаций по выявлению групп высокого риска, профилактике и лечению тромботических осложнений у детей с онкологическими заболеваниями [2].

Эпидемиология

Распространенность ВТ в педиатрии составляет примерно 1–2 случая на 100 000 детей в год [3].

Для сравнения: частота ВТ у взрослых достигает 100–150 случаев на 100 000 человек [4]. Тем не менее частота ВТ у детей возрастает [5, 6], чему, вероятно, способствуют улучшение методов визуализации, комплексные методы лечения, а также использование центральных венозных катетеров (ЦВК) [7, 8].

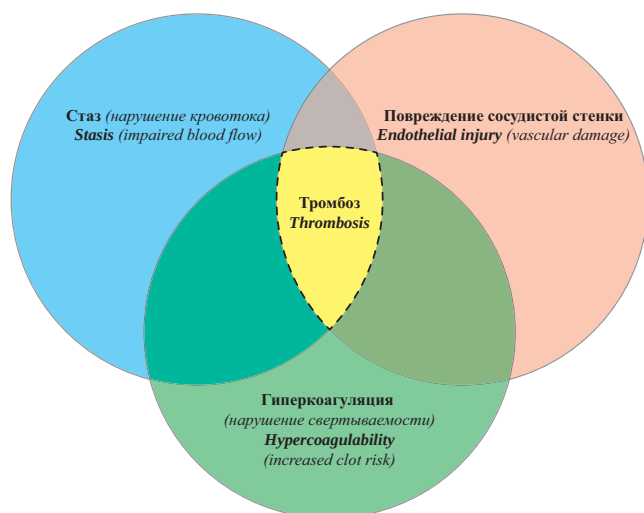
Общая распространенность ВТ у педиатрических больных по всем типам ЗНО составляет около 16 % [2]. Наиболее распространенными ЗНО в детском возрасте являются заболевания крови. Частота симптоматических ВТ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей колеблется – от 1,1 до 36,5 %; при лимфомах – у 10,7 % пациентов, приблизительно с равной частотой при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина; при остром миелоидном лейкозе ВТ встречаются с частотой 6 % [5].

Патофизиология

В XIX веке известный немецкий патолог Рудольф Вирхов предположил, что тромбы образуются из-за 3 факторов [5, 9]:

1. Нарушения кровотока (венозный стаз).
2. Повреждение сосудистой стенки.
3. Нарушения свертываемости крови (гиперкоагуляция).

«Триада Вирхова» и сейчас остается объяснением механизмов, лежащих в основе тромбообразования (рисунок).



Триада Вирхова
Virchow's triad

Арманд Труссо отметил связь между тромбозом и ЗНО более 150 лет назад [10]. Синдромом/феноменом Труссо принято называть повторные эпизоды тромбоза, возникающие при ЗНО, которые способствуют специфической предрасположенности пациента к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений. Чаще всего они связаны со ЗНО у взрослых, а не в педиатрии [11]. Тем не менее у детей со ЗНО риск тромбоза выше, чем у детей без них [12].

Причины активирования механизмов свертывания крови у больных со ЗНО разнообразны. Опухолевые клетки могут активировать механизмы свертывания крови следующим образом: а) напрямую вырабатывая вещества, обладающие прокоагулянтными, фибринолитическими и проагрегантными свойствами; б) непосредственно контактируя с клетками крови и сосудистой стенки; в) опосредованно – через выделение провоспалительных и проангиогенных цитокинов, активирующих эндотелиоциты и компоненты клеточного гемостаза [5, 13].

В результате активации эндотелиоцитов опухолью на их поверхности экспрессируется высокоактивный тканевый фактор (ТФ), а также отмечается повышенная выработка провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), усиливающих экспрессию ТФ моноцитов. Основную роль в активации механизмов свертывания крови у пациентов со ЗНО играет прокоагулянтная активность моноцитов и нейтрофилов [5, 14]. Экспрессия ТФ на поверхности опухолевых клеток является одним из способов активации фактора X (FX). Комплексы ТФ с FVIIa значительно повышают скорость активации FX. Кроме того, различные опухолевые клетки могут также экспрессировать на своей поверхности специфическую сериновую протеазу (так называемый раковый прокоагулянт) – белок, способный напрямую активировать коагуляционный FX независимо от активации FVII и стимулировать активацию тромбоцитов [5, 15]. Также у пациентов со ЗНО повышено содержание маркеров активации системы гемостаза и снижена активность ADAMTS-13 – белка, расщепляющего высокомолекулярный фактор Виллебранда [5, 11]. Часто опухолевые клетки могут секретировать активаторы фибринолитической системы, включая как урокиназный активатор плазминогена, так и тканевой активатор плазминогена. Некоторые опухоли способны секретировать ингибитор активаторов плазминогена обоих типов, называемый ингибитором активатора плазминогена 1-го типа [16]. Снижение регуляции фибринолитической системы может способствовать протромботическим тенденциям.

К локальным нарушениям микроциркуляции приводят сдавление сосудов опухолью, прорастание стенки сосудов опухолью и повышение вязкости крови за счет изменений гемодинамики и полицитемии [5]. Помимо этого, циркулирующие опухолевые клетки способны оказывать воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза, что приводит к образованию микротромбов, состоящих из опухолевой массы и тромбоцитов, за счет адгезии и агрегации тромбоцитов. Активированное тромбоцитарное, прокоагулянтное звено и клетки опухоли представляют поверхность, на которой за счет взаимодействия факторов свертывания (активация тромбина) образуется кровяной сгусток [5].

Факторы риска венозного тромбоза**Вид злокачественного новообразования**

В отличие от взрослых, у которых ВТ чаще являются осложнениями солидных опухолей и опухолей центральной нервной системы, наиболее высокий риск ВТ у детей наблюдается при гематологических ЗНО, в частности при ОЛЛ [5].

U. Athale et al. показали, что частота встречаемости симптоматических ВТ у педиатрических больных по всем типам ЗНО составила 10,5 %: при острых лейкозах — 1,6–11,3 %, на долю лимфом выпадает 0,9–9,97 %, сарком — 0,7–7,3 %, других видов ЗНО — 0,55 % [1]. Интересно, что хотя исследования у взрослых и показали, что при опухолях головного мозга наблюдается высокая частота ВТ, такие события очень редко встречаются у детей с подобным диагнозом [17]. Вероятно, это связано с гистологическим вариантом опухоли: у детей чаще встречаются медуллобластома, эпендимома, глиома, пилоцитарная астроцитома, в то время как у взрослых наиболее распространенными являются астроцитома, глиобластома.

Центральный венозный катетер

Очень важным фактором риска тромбоза у детей является наличие ЦВК. ЦВК-ассоциированные тромбозы преобладают в структуре тромботических осложнений вне зависимости от типа опухоли [5, 18].

На сегодняшний день известно, что дисфункция катетера во многих случаях возникает вследствие тромбоза его кончика с дальнейшим распространением тромба и развитием ВТ; локальная инфекция может приводить к флебиту, запуская локальные гемостатические процессы; имплантация ЦВК, вводимых через периферическую вену (PICC, Peripherally Inserted Central Catheter), вызывает большую по протяженности травму эндотелия с возможным повреждением клапанного аппарата вен [5, 8].

В исследовании, проведенном U. Athale et al [19], отмечено, что у 10 из 70 пациентов с саркомой развился симптоматический ВТ. Пациенты с ЦВК-дисфункцией имели значительно более высокий риск развития симптоматического ВТ по сравнению с теми, у кого не было зарегистрировано дисфункции ЦВК (55,5 % против 8,2 %).

Также по результатам опубликованного в 2004 г. ретроспективного исследования, проведенного в St. Jude Children's Research Hospital, в котором были рассмотрены данные педиатрических пациентов с опухолями головного мозга, самым распространенным осложнением была дисфункция ЦВК (28,4 %) с последующим развитием тромбоза, что привело к снижению общей выживаемости [17]. В течение 6 мес наблюдались 253 пациента с опухолями головного мозга, из которых 190 получали системную химиотерапию (ХТ) с использованием центрального венозного доступа. Клинически дисфункция ЦВК определялась как неспособность отбирать кровь или вводить лекарственные средства и компоненты

крови, а также необходимостью введения фибринолитических препаратов для восстановления проходимости. Развитие ВТ было заподозрено при болевом синдроме и отеке конечностей, боли в груди, одышке и дисфункции ЦВК. Наиболее распространенными гистологическими вариантами ЗНО среди пациентов с ВТ были астроцитома (26,9 %), медуллобластома (20,9 %), глиома (15,0 %), эпендимома (8,3 %) и олигодендроглиома (7,1 %), на которые приходится более 78 % случаев; 87 % больных подверглись оперативным вмешательствам. Первичная профилактика ЦВК-ассоциированного тромбоза не проводилась ни в одном случае, также у пациентов был исключен отягощенный семейный анамнез по ВТ. Дисфункция ЦВК, требующая фибринолитической терапии, была зарегистрирована у 54 (28,4 %) из 190 больных, у 17 (31,5 %) из 54 была подтверждена тромботическая окклюзия, у 6 (2,8 %) пациентов были зафиксированы эпизоды симптоматического ВТ. Симптоматические тромбозы локализовались в глубоких венах нижних конечностей ($n = 2$), внутренних яремных венах ($n = 2$), верхней полой вене ($n = 3$) и правом предсердии ($n = 1$). ВТ были обнаружены в среднем спустя 17,7 мес (диапазон от 2 до 46 мес) после диагностирования опухоли и не были связаны с оперативными вмешательствами. Частота дисфункции ЦВК была значительно выше у пациентов с глиобластомой (81,8 %). Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение функции ЦВК и его тромботическая окклюзия являются распространенными осложнениями у детей с опухолями головного мозга, а также значимыми факторами риска развития симптоматического ВТ. Следует учитывать, что пациенты с агрессивной опухолью (глиобластомой) получают более интенсивную терапию, чаще являются носителями ЦВК, что приводит к большей частоте нарушения функций ЦВК и тромбозу. И наоборот, образование фибриновых сгустков и неокклюзирующий тромбоз могут способствовать ангиогенезу и прогрессии опухоли. Эта гипотеза подтверждается наблюдениями о том, что некоторые пациенты с острым ВТ имеют значительно повышенные уровни фактора роста васкулярного эндотелия в плазме [20].

Связь между дисфункцией катетера и его тромбозом у детей со всеми типами ЗНО также сообщалась J. Journeycake et al. [21]. У пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) чаще развивалась окклюзия ЦВК, чем у больных, не имеющих ТГВ (6,2 против 1,6 эпизода). Дисфункция катетера может быть проявлением активации системы гемостаза, а затем предиктором симптоматического тромбоза ЦВК. Кроме того, J. Journeycake et al. показали, что у детей с ТГВ был более высокий уровень инфекционных осложнений, чем у пациентов без него (2,7 против 1,2 эпизода). Таким образом, дисфункция ЦВК и, вероятно, ЦВК-ассоциированная инфекция должны предупреждать лечащего врача о потенциальном тромбозе, связанном с катетером.

Локализация опухоли

Венозный застой может привести к тромбозу сосуда вблизи опухоли. Поражение сосуда зависит от локализации и типа опухоли [22]. Например, у детей младшего возраста с гепатобластомой ВТ может образоваться в портальной или почечной вене при сочетании с нефробластомой (опухоль Вильмса) [23]. У детей и подростков с остеосаркомой или саркомой мягких тканей может развиваться ТГВ конечностей. Пациенты с опухолью Вильмса могут иметь распространение опухолевого тромба до нижней полой вены и правого предсердия, тогда как у больных с опухолью средостения может развиваться обструкция верхней полой вены, ведущая к синдрому Вольфа–Паркинсона–Уайта [23].

Метастазирование опухоли

В литературе лишь однократно упоминается связь ВТ с метастазированием. I. Paz-Priel et al. [24] выявили, что у 12 (23 %) из 53 пациентов с саркомой с наличием метастазов развился ВТ по сравнению с 7 (10 %) из 69 больных, не имевших метастазов.

Оперативные вмешательства

Известно, что оперативные вмешательства у взрослых пациентов со ЗНО увеличивают риск развития ВТ. Этому способствуют отягощенный по ВТ анамнез, возраст старше 60 лет, продолжительная (более 2 ч) иммобилизация с анестезией во время хирургического вмешательства, распространенные стадии опухоли, выброс тканевого тромбопластина в кровоток [25]. В настоящее время нам не удалось найти опубликованные данные о связи ВТ с оперативными вмешательствами у детей со ЗНО.

Индекс массы тела

Ожирение является одним из известных факторов риска развития тромбоза у взрослых пациентов со ЗНО, а также у детей в целом [26]. Также высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с риском развития посттромботического синдрома у взрослых [27]. Однако непосредственное влияние высокого ИМТ на риск ВТ у детей со ЗНО еще не подтверждено.

Химиотерапия

Различные исследования, в том числе и в детской онкологии, показали, что химиотерапевтические препараты, как самостоятельно, так и в комбинации, могут увеличить риск тромбоза [13, 28, 29]. Эти препараты включают стандартные препараты, такие как аспарагиназа, глюкокортикостероиды, а также антагонисты гормонов (например, тамоксифен) или таргетные препараты, такие как гемцитабин, ATRA (all-trans retinoic acid). Противоопухолевые средства могут приводить к протромботическому эффекту различными путями: прямым или опосредованным воздействием на клетки крови (например, активация и агрегация тромбоцитов), ингибированием синтеза

белков в печени, особенно естественных антикоагулянтов, индукцией апоптоза клеток, повышением активности ТФ, активацией или повреждением эндотелия [5, 29].

Протромботические изменения могут быть результатом индивидуального эффекта препарата или сочетания препаратов. Следовательно, тромботический риск от ХТ при лечении детских ЗНО в основном зависит от используемого протокола, а также вида и стадии опухоли. Классическим примером являются эффекты аспарагиназы и глюкокортикостероидов — основы антилейкемической терапии. Сравнивая различные схемы, U. Nowak-Gottl et al. показали, что риск тромбоза намного выше, когда аспарагиназа и стероиды даются в комбинациях по сравнению с тем, когда они вводятся по отдельности [30].

Тромбофилия

Тромбофилия (наследственная или приобретенная) является известным фактором риска ВТ у детей. Возможно, что протромботическое воздействие тромбофилии (например, дефицита протеина С, протеина S или антитромбина III) может быть повышено за счет терапии ЗНО (например, аспарагиназой). Нельзя исключить влияние неопластической пролиферации гепатоцитов на снижение активности естественных антикоагулянтов за счет нарушения функции печени, приводящей к различным нарушениям в системе гемостаза, описанным выше. Однако точная роль тромбофилии в повышении риска развития тромбозов у детей со ЗНО неясна. Большая часть информации о влиянии наследственной тромбофилии на риск ВТ получена из исследований у детей с ОЛЛ. Установлено, что у пациентов с данным диагнозом и наличием хотя бы одного маркера тромбофилии наблюдаются повышенная генерация тромбина и фибрина, а также активация эндотелия. По результатам крупного проспективного исследования, посвященного выявлению факторов риска ВТ у детей с ОЛЛ, не выявлено различий распространенности маркеров тромбофилии у детей с ОЛЛ и ВТ по сравнению с популяцией, тем не менее ВТ был выявлен у 46,5 % детей с ОЛЛ и хотя бы одним из этих маркеров [5, 30].

Выживаемость

Связь ВТ с выживаемостью ранее оценивалась прежде всего у взрослых онкологических больных [31, 32]. Исследование 4405 взрослых онкологических пациентов с солидными опухолями и злокачественными лимфомами показало, что у пациентов с ВТ была более низкая выживаемость по сравнению с пациентами без ВТ [32]. Частично эта связь может быть объяснена тем, что некоторые из факторов, способствующих росту опухоли, также активируют каскад коагуляции, т. е. ВТ может быть маркером прогрессирования заболевания.

Имеются очень незначительные и неубедительные данные об ассоциации ВТ с низкой выживаемостью у детей со ЗНО [33]. Поскольку педиатрические онкологические пациенты отличаются от взрослых как по структуре опухолей, так и подходами к терапии, имеют более низкую смертность и более низкую частоту ВТ, специальное исследование для педиатрической когорты является обоснованным для изучения ассоциации ВТ с выживаемостью среди пациентов со ЗНО.

Оценка риска возникновения венозных тромбозов у детей со злокачественными новообразованиями

Для оценки риска возникновения ВТ у взрослых пациентов со ЗНО разработано несколько моделей [34, 35].

В 2008 г. А. Khorana et al. [34] опубликовали результаты разработки и клинической апробации метода оценки риска ВТ у взрослых больных. Метод включает в себя следующие данные: первичная локализация опухоли, количество тромбоцитов, лейкоцитов, концентрация гемоглобина и ИМТ. Данный метод был апробирован на 4000 пациентов и показал себя как надежный и удобный способ разделения больных на группы высокого (3 балла и более), среднего (1–2 балла) и низкого (0 баллов) риска ВТ [34].

В 2010 г. он был дополнен С. Ay et al. еще двумя лабораторными показателями: D-димер $\geq 1,44 \mu\text{г/мл}$ + 1 балл и растворимый Р-селектин $\geq 53,1 \text{ нг/мл}$ + 1 балл. Этот метод позволяет выявить пациентов с низким риском ВТ и определить лиц, которым необходима профилактика тромбозов [35].

Данные первого «калькулятора риска» развития ВТ у детей с ОЛЛ, созданного на основе мультицентрового исследования, проведенного в нескольких странах Западной Европы, США и Израиле, стали доступны в 2010 г. [5, 36]. К основным критериям, определяющим повышенный риск ВТ у детей с ОЛЛ, в данном исследовании были отнесены: терапия дексаметазоном (DEXA) или преднизолоном (PDN), введение L-аспарагиназы, наличие ЦВК и маркеров тромбофилии. В анализ были включены 795 больных, получавших терапию ОЛЛ в период с 1994 по 2008 г. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с оценкой более 2,5 балла значительно чаще развивались тромботические осложнения, чем у пациентов с оценкой 2,5 балла и менее (у 34 (43 %) из 79 и у 19 (2,7 %) из 716 пациентов; $p < 0,001$). В исследовании также был проанализирован эффект первичной антитромботической профилактики эноксапарином (1 мг/кг/сут) у детей с высоким риском ВТ. Из 8 детей, получавших такую профилактику в течение периода индукции, ВТ был выявлен только у 1 ребенка, тогда как в группе пациентов с высоким риском ВТ, не получавших профилактику ($n = 11$), тромбоз развился у 8 детей ($p = 0,023$).

Профилактика

Рекомендации по тромбопрофилактике для взрослых пациентов с ВТ на фоне ЗНО хорошо известны [37]. Для данной профилактики используются механические и фармакологические методы. Механические способы профилактики ВТ в некоторых случаях дополняют медикаментозную терапию ВТ. В монорежиме они могут использоваться в случае невозможности применения антикоагулянтной терапии. Международные рекомендации предлагают антитромботическую профилактику для госпитализированных больных в группах высокого риска (опухоль желудка и поджелудочной железы, хирургические больные, ожирение) при отсутствии противопоказаний. В то же время не рекомендуется рутинная антитромботическая профилактика амбулаторным пациентам, получающим ХТ, за исключением больных с множественной миеломой, получающих терапию талидомидом или леналидомидом, однако требуется индивидуальная оценка риска развития ВТ [38, 39]. Препаратами выбора для первичной профилактики и лечения ВТ у взрослых являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Многолетнее применение НМГ демонстрирует заметно меньшую частоту крупных кровотечений в сравнении с нефракционированными гепаринами – 6,7 % и 33,3 % соответственно [40].

Конкретных рекомендаций по профилактике ВТ у детей с онкологическими заболеваниями нет. Наиболее часто используемые у детей антикоагулянты – варфарин и гепарины [41]. Большинство исследований по изучению первичной профилактики ВТ у детей со ЗНО проведены у пациентов с ОЛЛ [5].

Имеются данные о профилактических стратегиях с назначением НМГ и концентрата антитромбина у детей с ОЛЛ [5, 28]. Известны результаты 2 исследований, посвященных изучению эффективности первичной профилактики ВТ с помощью эноксапарина при терапии аспарагиназой. В первом из них, проведенном R. Elhasid et al., ВТ не был выявлен ни у одного из 41 больного, получавшего эноксапарин в средней дозе 0,84 мг/кг/сут [5, 42]. Во 2-м исследовании, проведенном D. Harlev et al., эноксапарин в дозе 1 мг/кг/сут назначали 18 пациентам с выявленным носительством полиморфизмов FV Лейден или FII G20210A: ВТ развился у 3 больных, в контрольной группе ($n = 68$) ВТ также возник у 3 пациентов [5, 43].

Профилактику ВТ на основе антикоагулянтов у пациентов с негематологическими ЗНО часто избегают из-за страха кровотечений и кровоизлияний в центральной нервной системе, описанных в литературе [44]. На сегодняшний день в открытом доступе нет данных, на основании которых будут приведены общие рекомендации по профилактической антикоагулянтной терапии у детей со ЗНО.

Области, требующие дальнейших исследований

Существует много различных аспектов, связанных с ВТ у педиатрических пациентов со ЗНО, которые требуют дальнейших исследований. Одной из основных областей, которые необходимо изучить, является патогенез ВТ в детской онкологии. Получение знаний в этой области поможет в стратификации факторов риска развития ВТ и проведении риск-адаптированной первичной тромбопрофилактики. Проведение эпидемиологических исследований, а также оценка эффективности и безопасности вторичной антитромботической профилактики поможет селективно подходить к пациентам с ВТ.

Заключение

ВТ являются распространенным осложнением лечения онкологических заболеваний у взрослых со ЗНО, занимая 2-е место среди причин смерти, ухудшают показатели выживаемости, нарушают тайминг проведения специфической терапии. Проблемы ВТ являются актуальными в онкологии у взрослых, однако в детской онкологии освещены недостаточно. Несмотря на рост ВТ среди госпитализированных пациентов детского возраста, данные по распространенности, клинической значимости, осложнениям и исходам ВТ у детей со ЗНО представлены единичными работами. Не вызывает сомнения, что проблема ВТ в детской онкологии недооценена и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., Khan A., Armstrong A., Chan A.K. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):792–7. doi: 10.1002/pbc.21734.
- Piovesan D., Attard C., Monagle P., Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014;111(06):1015–21. doi: 10.1160/TH13-10-0827
- Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgestad J., Johnsen S.P., Kristensen S.R. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011;159(4):663–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.052.
- Spencer F., Emery C., Lessard D., Anderson F., Emani S., Aragam J., Becker R.C., Goldberg R.J. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21(7):722–7. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x.
- Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(1):66–74. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74. [Zharkov P.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(1):66–74. (In Russ.).]
- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R., West J., Ranta S., Ludvigsson J.F. Venous thromboembolism in children with cancer – a population-based cohort study. *Thromb Res* 2014;133(3):340–4. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
- Radulescu V., D'Orazio J. Venous Thromboembolic Disease in Children and Adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2017;906:149–65. doi: 10.1007/5584_2016_113.
- Esmon C. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009;23(5):225–9. doi: 10.1016/j.blre.2009.07.002.
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723–9. doi: 10.1182/blood-2006-10-053736.
- Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Fergusson D., Ramsay T., Rodger M.A. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149(5):323–33. doi: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007.
- Skinner R., Koller K., McIntosh N., McCarthy A., Pizer B.; United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG); Paediatric Oncology Nursing Forum (PONF) Supportive Care Group. Prevention and management of central venous catheter occlusion and thrombosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):826–30. doi: 10.1002/pbc.21332.
- Bajzar L., Chan A., Massicotte M., Mitchell L. Thrombosis in children with malignancy. *Curr Opin Pediatr* 2006;18(1):1–9. doi: 10.1097/01.mop.0000193270.09001.ea.
- Petralia G., Lemoine N., Kakkar A. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(7):356–63. doi: 10.1038/ncponc0225.
- Olas B., Wachowicz B., Mielicki W. Cancer procoagulant and blood platelet activation. *Cancer Lett* 2001;169:165–71. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00545-6.
- Stefansson S., McMahon G., Peticlec E., Lawrence D. Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr Pharm Des* 2003;9:1545–64. doi: 10.2174/1381612033454621.
- Deitcher S., Gajjar A., Kun L., Heideman R.L. Clinically evident venous thromboembolic events in children with brain tumors. *J Pediatr* 2004;145(6):848–50. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.055.
- Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Exp Rev Hematol* 2013;6(5):599–609. doi: 10.1586/17474086.2013.842124.
- Athale U., Cox S., Siciliano S., Chan A.K. Thromboembolism in children with sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(2):171–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
- Deitcher S. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cancer-Related Venous Thrombosis. *Abeloff's Clinical Oncology* (4th ed.), 2008. Part II (46). Pp. 693–711.
- Journeyake J.M., Buchanan G.R. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4575–80. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6126.
- Kim S., Chung D. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am* 2006;86(2):469–87. doi: 10.1016/j.suc.2005.12.008.
- Wang J., Chen J.S., Chuang H.Y., Yang Y.J., Chang K.C., Wu J.M. Invasion of the cardiovascular system in childhood malignant hepatic tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(6):436–9. doi: 10.1097/00043426-200208000-00006.
- Paz-Priel I., Long L., Helman L.J., Mackall C.L., Wayne A.S. Thromboembolic events in children and young adults with pediatric sarcoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1519–24. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9930.

25. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243(1):89–95. doi: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48.
26. Vu L., Nobuhara K., Lee H., Farmer D. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg* 2008;43:1095–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.036.
27. Manco-Johnson M., Beckman M., Goldenberg N. Risk of postthrombotic syndrome development in children with extremity deep venous thrombosis: results of the US centers of disease control and prevention pediatric thrombosis and hemostasis centers. *Blood* 2009;114:4000. doi: 10.1182/blood.V114.22.4000.4000.
28. Mitchell L., Andrew M., Hanna K., Abshire T., Halton J., Anderson R., Cherrick I., Desai S., Mahoney D., McCusker P., Wu J., Dahl G., Chait P., de Veber G., Lee K.J., Mikulis D., Ginsberg J., Way C.; Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 2003;97(2):508–16. doi: 10.1002/cncr.11042.
29. Haddad T., Greeno E. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555–8. doi: 10.1016/j.thromres.2005.10.015.
30. Nowak-Göttl U., Wermes C., Junker R., Koch H.G., Schobess R., Fleischhack G., Schwabe D., Ehrenforth S. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999;93:1595–9. doi: 10.1182/blood.V93.5.1595.
31. Forbrigger Z., Kuhle S., Brown M.M., Moorehead P.C., Digout C., Kulkarni K. The association of venous thromboembolism with survival in pediatric cancer patients: a population-based cohort study. *Ann Hematol* 2018;97(10):1903–8. doi: 10.1007/s00277-018-3371-0.
32. Kuderer N., Culakova E., Lyman G.H., Francis C., Falanga A., Khorana A.A. A validated risk score for venous thromboembolism is predictive of cancer progression and mortality. *Oncologist* 2016;21(7):861–7. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0361.
33. Chew H., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–64. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
34. Khorana A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
35. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L., Vormittag R., Simanek R., Quehenberger P., Zielinski C., Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
36. Mitchell L., Lambers M., Flege S., Kenet G., Li-Thiao-Te V., Holzhauser S., Bidlingmaier C., Frühwald M.C., Heller C., Schmidt W., Pautard B., Nowak-Göttl U. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010;115(24):4999–5004. doi: 10.1182/blood-2010-01-263012.
37. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H., Huisman M., King C.S., Morris T.A., Sood N., Stevens S.M., Vintch J.R.E., Wells P., Woller S.C., Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315–52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
38. Lyman G., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Somerfield M.R., Falanga A.; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654–6. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
39. Farge D., Deboudeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., Brillhante D., Falanga A., Gerotzafias G.T., Haim N., Kakkar A.K., Khorana A.A., Lecumberri R., Mandala M., Marty M., Monreal M., Mousa S.A., Noble S., Pabinger I., Prandoni P., Prins M.H., Qari M.H., Streiff M.B., Syrigos K., Bounameaux H., Büller H.R. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
40. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., Marchiori A., Sabbion P., Prins M.H., Noventa F., Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
41. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeyake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308.
42. Elhasid R., Lanir N., Sharon R., Ben Arush M.W., Levin C., Postovsky S., Ben Barak A., Brenner B. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(5):367–70. doi: 10.1097/00001721-200107000-00005.
43. Harlev D., Zaidman I., Sarig G., Ben Arush M.W., Brenner B., Elhasid R. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thromb Res* 2010;126(2):93–7. doi: 10.1016/j.thromres.2010.04.013.
44. Carman T., Kanner A., Barnett G., Deitcher S. Prevention of thromboembolism after neurosurgery for brain and spinal tumors: a survey. *South Med J* 2003;96:17–22. doi: 10.1097/01.SMJ.0000047628.44490.B2.

Статья поступила в редакцию: 11.04.2019. Принята в печать: 11.07.2019.

Article was received by the editorial staff: 11.04.2019. Accepted for publication: 11.07.2019.

Концепт «эмоциональный дистресс» как возможный показатель нарушений адаптации у детей/подростков с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и ухаживающих за ними взрослых

Т.В. Рябова^{1,2}, Н.С. Никольская¹, Е.А. Стефаненко¹, Н.В. Клипинина¹, Е.С. Шуткова¹, А.Е. Хаин¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет» Министерства науки и высшего образования России; Россия, 125993, ГСП-3, Москва, Миусская пл., 6

Контактные данные: Татьяна Владимировна Рябова riabova07@mail.ru

В отвечающей современным стандартам практике оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, основанной на биопсихосоциальном подходе, внимание уделяется психосоциальному функционированию как пациента, так и членов его семьи. Разработка эффективных моделей психосоциального сопровождения больных в процессе лечения и реабилитации предполагает научное обоснование критериев адаптации/деадаптации, а также методов выявления и мониторинга семей, нуждающихся в различных видах психологической поддержки. Международные организации в своих руководствах по сопровождению пациентов с онкологическими заболеваниями для интегративной оценки психологического состояния предлагают применять регулярный скрининг эмоционального дистресса, определяя дистресс как «шестой жизненный показатель» в дополнение к температуре тела, дыханию, артериальному давлению, пульсу и боли. В статье обобщены основные сведения о концепте «эмоциональный дистресс», проанализированы возможности и ограничения его использования в качестве критерия оценки дезадаптации в процессе лечения, показана целесообразность внедрения этого концепта и соответствующего измерительного метода в российскую практику психологического сопровождения педиатрических пациентов и их семей на разных этапах лечения. Обосновываются возможности использования данного критерия для быстрого и достоверного выявления необходимости оказания дополнительной (психологической/психиатрической) помощи по отношению к лечению основного заболевания ребенка; для отслеживания динамики эмоционального состояния пациентов и их родителей на каждом этапе лечения.

Ключевые слова: эмоциональный дистресс, скрининг, дезадаптация, онкология/онкогематология, дети, подростки, родители

Для цитирования: Рябова Т.В., Никольская Н.С., Стефаненко Е.А., Клипинина Н.В., Шуткова Е.С., Хаин А.Е. Концепт «эмоциональный дистресс» как возможный показатель нарушений адаптации у детей/подростков с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и ухаживающих за ними взрослых. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):76–82.

The concept of “emotional distress” as a possible indicator of maladaptation in children/adolescents with oncological and oncohematological diseases and their caregivers

T.V. Ryabova^{1,2}, N.S. Nikolskaya¹, E.A. Stefanenko¹, N.V. Klipinina¹, E.S. Shutkova¹, A.E. Khain¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Russian State University for the Humanities, Ministry of Science and Higher Education of Russia; 6 Miusskaya Sq., Moscow, GSP-3, 125993, Russia

According to biopsychosocial approach in modern standards of medical care for oncological patients one of the integral component is attention to the psycho-social functioning of both the patient and his family members. The issues of confirmation of adaptation/maladaptation criteria is particularly important for developing effective models of psycho-social support of treatment and rehabilitation, methods of identification and monitoring of families in need for various types of psychological support. International organizations recommend in their manuals the use of regular screening of emotional distress as an integrative assessment of the patient psychological conditions. They define distress as a “sixth life indicator” in addition to body temperature, breathing, blood pressure, pulse and pain. The article summarizes the basic information about the concept of “emotional distress”, analyzes the possibilities and limitations of its use as a criterion for assessing maladaptation in the treatment process. The feasibility of implementing this concept and the corresponding measurement method in the Russian practice of psychological support of pediatric patients and their families at different stages of treatment is shown. The article substantiates the possibility of using this criterion for rapid and reliable identification of the need for additional (psychological/psychiatric) care in relation to the treatment of the underlying disease of the child; to monitor the dynamics of the emotional state of patients and their parents at each stage of treatment.

Key words: emotional distress, screening, maladaptation, oncology/hematology, children, adolescents, parents

For citation: Ryabova T.V., Nikolskaya N.S., Stefanenko E.A., Klipinina N.V., Shutkova E.S., Khain A.E. The concept of “emotional distress” as a possible indicator of maladaptation in children/adolescents with oncological and oncohematological diseases and their caregivers. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):76–82.

Информация об авторах

Т.В. Рябова: к.псих.н., старший научный сотрудник отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент Института психологии им. Л.С. Выготского РГГУ, e-mail: riabova07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1517-2978>
 Н.С. Никольская: к.псих.н., старший научный сотрудник отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nsnikolskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9640-264X>
 Е.А. Стефаненко: к.псих.н., старший научный сотрудник отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: matja@yandex.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3495-7666>
 Н.В. Клипинина: медицинский психолог, научный сотрудник отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nklip@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2975-0406>
 Е.С. Шуткова: медицинский психолог, научный сотрудник отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: eshutkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3517-6412>
 А.Е. Хаин: к.псих.н., зав. отделением клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: khain.alina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4217-1564>

Information about the authors

T.V. Ryabova: Cand. of Sci. (Psych.), Senior Researcher of Clinical Psychology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Associate Professor of Vygotky Institute of Psychology at Russian State University for the Humanities, e-mail: riabova07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1517-2978>
 N.S. Nikolskaya: Cand. of Sci. (Psych.), Senior Researcher of Clinical Psychology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: nsnikolskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9640-264X>
 E.A. Stefanenko: Cand. of Sci. (Psych.), Senior Researcher of Clinical Psychology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: matja@yandex.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3495-7666>
 N.V. Klipinina: Medical Psychologist, Researcher of Clinical Psychology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: nklip@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2975-0406>
 E.S. Shutkova: Medical Psychologist, Researcher of Clinical Psychology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: eshutkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3517-6412>
 A.E. Khain: Cand. of Sci. (Psych.), Head of Clinical Psychology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: khain.alina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4217-1564>

Вклад авторов

Т.В. Рябова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи, литературное редактирование, подготовка списка литературы
 Н.С. Никольская: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы
 Е.А. Стефаненко, Н.В. Клипинина: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала
 Е.С. Шуткова: подготовка списка литературы, составление резюме
 А.Е. Хаин: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

T.V. Ryabova: article design development, analysis of scientific material, writing the text of the article, literary editing, preparation of the list of references
 N.S. Nikolskaya: design of the article, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of the list of references
 E.A. Stefanenko, N.V. Klipinina: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material
 E.S. Shutkova: preparation of a list of references, composing a resume
 A.E. Khain: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00682.

Funding. The reported study was funded by RFBR, project number 19-013-00682.

Введение

Современные стандарты оказания медицинской помощи подразумевают своевременное обнаружение как самого заболевания, так и тех психосоциальных проблем, которые препятствуют психологической адаптации к лечению и снижают его эффективность [1–5]. В руководствах по реализации предложенных стандартов отдельное внимание уделяется вопросу оценки, мониторинга и коррекции психоэмоционального состояния пациентов, поддержки механизмов совладания со стрессом [1, 2, 6]. Данные проведенных исследований позволяют говорить о том, что клинически выраженный дистресс по-прежнему достаточно часто остается незамеченным или недооцененным врачами, поэтому персоналу клиник рекомендуется проводить скрининг уровня дистресса у всех онкологических пациентов в рамках осуществления рутинного медицинского ухода [7, 8].

Вопросы определения критериев адаптации к различным стрессовым ситуациям, в частности к ситуациям жизнеугрожающих заболеваний, остаются недостаточно разработанными [9, 10]. Выбор критериев должен основываться на понимании структуры и процесса адаптации. Современная концепция психической адаптации исходит из биопсихосоциальной модели, принято выделять 3 уровня психической адаптации: психофизиологический, психологический и социально-психологический [9]. На социально-психологическом уровне регулируются отношения гомеостаза индивида с внешним, прежде всего социальным, окружением, тогда как психологический уровень обеспечивает сохранение внутриспсихического гомеостаза. Опираясь на понимание многоуровневости системы адаптации, ряд авторов предлагают выделять внешний (объективный) критерий адаптации, связанный со способностью приспособления к требованиям

среды, а также внутренний (субъективный) критерий, связанный с уровнем общего субъективного психологического благополучия [10, 11].

В изучении адаптации пациентов с онкологическими заболеваниями к лечению объективным критерием может являться способность выполнять требования ведущей и наиболее значимой деятельности в данный период, а именно — требования лечения, а субъективным — самоотчет о степени психологического благополучия (субъективной удовлетворенности, комфорте) [10].

Наиболее близким к отражению уровня психологического неблагополучия представители зарубежной психоонкологии считают уровень эмоционального дистресса, определяемого как состояние различной степени эмоциональной напряженности.

В России на данный момент не разработаны общепризнанные стандарты оценки эмоциональных проблем онкологических пациентов [4], вместе с тем угрожающее жизни заболевание сопряжено с риском развития эмоциональных расстройств [12]. Отсутствие научно-обоснованных стандартов мониторинга эмоционального состояния пациентов с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями обуславливает актуальность представления российскому читателю принятого в зарубежной практике психоонкологии концепта «эмоциональный дистресс».

Концепт «эмоциональный дистресс» в клинической практике

Эмоциональный дистресс определяется руководствами по оказанию помощи пациентам с онкологическими заболеваниями как аффективно окрашенное состояние дискомфорта, основанное на субъективной оценке напряжения в связи с существующими проблемами в различных областях жизни: в области физического самочувствия, в эмоциональной сфере, во взаимоотношениях с другими людьми в духовном/религиозном/экзистенциальном опыте [13]. Концепт «эмоциональный дистресс» позволяет рассматривать состояние человека в контексте жизнеугрожающих соматических заболеваний, учитывает специфику влияния заболевания и реакций на лечение у пациента.

Степень и содержание переживаемого пациентом дискомфорта могут различаться: от нормального чувства уязвимости, печали, страхов до выраженных проблем, таких как депрессия, тревога, панические состояния, социальная изоляция, экзистенциальный кризис. Выраженный эмоциональный дистресс негативно влияет на способность эффективно справляться с ситуацией болезни и лечения. У пациентов онкологической клиники часто диагностируется высокий уровень эмоционального дистресса, знаменующий начало дезадаптации. В педиатрии наблюдается высокий риск выраженного эмоционального дистресса не только у пациентов-детей, но и у ухаживающих за ними близких взрослых [14–16].

Международное общество психосоциальной онкологии (International Psycho-Oncology Society, IPOS) и Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) предлагают считать дистресс «6-м жизненным показателем» пациента в дополнение к температуре тела, дыханию, артериальному давлению, пульсу и боли.

Дистресс не является клиническим диагнозом, не используется в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (5-е издание, 2013 г.) [17]. Тем не менее, по результатам проведенных исследований, он является клинически значимым показателем, который может указывать на расстройства депрессивного спектра или на расстройства адаптации. Использование интегративного термина «дистресс» в скрининге эмоционального состояния в соматической клинике взамен отдельного исследования «депрессии» и «тревоги» рекомендуется экспертами для снижения возможной стигматизации. Введение понятия «эмоциональный дистресс», которое не ассоциируется с психопатологическими категориями, призвано снизить страх пациента перед выявлением у него психического расстройства, связанный со стигматизацией и стыдом [6, 13].

В отличие от таких категорий как «стресс», «психологический дистресс», «напряжение», в понятии «эмоциональный дистресс» подчеркивается его аффективный радикал и субъективность восприятия пациентом своего состояния. Важно отличать эмоциональный дистресс от психологического дистресса, получившего свое происхождение из теории стресса — дистресса Г. Селье и имеющего другие критерии диагностики [18–22], и от посттравматического стрессового расстройства [17].

В отечественной психологии это понятие не получило общеупотребительного характера в том значении, в котором предлагается к использованию IPOS и NCCN. Оно только входит в профессиональный обиход для обозначения негативного эмоционального состояния человека, постепенно замещая более привычное, но слишком неспецифичное и даже бытовое понятие «стресса». Между тем альтернативного концепта, многосторонне описывающего психическую реальность в ситуации жизнеугрожающей болезни, на сегодняшний день в России нет.

Измерение эмоционального дистресса у взрослых пациентов

Для измерения уровня дистресса у взрослых пациентов группой специалистов по проблеме дистресса (NCCN Distress Management Panel) был разработан специальный инструмент — термометр дистресса (distress thermometer, DT). Этот инструмент представляет собой балльную шкалу самооценки пациентами уровня дистресса по аналогии со шкалой термометра для измерения температуры с интервалом значений от 0 до 10.

Помимо шкалы-термометра инструмент включает в себя список трудностей в разных сферах жизни — от нарушений физического самочувствия до сложностей, связанных с духовным состоянием, религиозным опытом, так называемый «проблемный лист». Его наличие позволяет оценить вероятный вклад тех или иных проблем в общее состояние, тем самым делая оценку полной, интегративной. Конкретный перечень трудностей учитывает специфику заболевания и реакций на разные виды лечения.

Инструмент доказал свою валидность и простоту в использовании [23–26]. Согласно данным NCCN, DT официально переведен и валидизирован на турецком, корейском, испанском, шведском и других языках [27–31]. Русскоязычная версия DT была валидизирована на выборке женщин со злокачественными новообразованиями [32].

Критическим значением на шкале DT, предложенным NCCN, принято считать значение в 4 балла из 10 максимальных, в таком случае пациентам рекомендуется предложить психологическую помощь. Метаанализ исследований валидности DT показал, что при использовании критического значения 4 балла, предложенного NCCN, оказывается 40 % положительных результатов, из которых 18% окажутся ложноположительными, а из 60 % отрицательных 9 % пациентов останутся с невыявленным дистрессом [33]. Исследования по адаптации неанглоязычных версий DT выявили, что критические значения на шкале варьируются в зависимости от страны, языка и клинических особенностей выборки, однако в большинстве случаев оценка в 4 балла определяет максимальную специфичность и чувствительность шкалы [33].

DT может быть интегрирован в стационарное и амбулаторное лечение, не обременяя при этом ни сотрудников, ни больных. В практике лечения онкологических заболеваний форма DT, не предполагающая длительной работы над ним пациента, является существенным преимуществом этого инструмента (по сравнению с обычными психологическими опросниками, такими, например, как «Шкала депрессии» А. Бека или У. Цунга). Однако анализ реализации скрининга дистресса показал, что лишь немногие онкологические клиники внедрили этот процесс в ежедневную лечебную деятельность, несмотря на настойчивые рекомендации многих профессиональных сообществ. На основании этого ряд исследователей пришли к выводу, что необходимо вовлекать лечащих врачей в выполнение протокола, иначе только 43% из них считают полученные результаты полезными в клинической работе [34]. С другой стороны, дискуссионным остается вопрос об использовании инструмента медицинским персоналом, не имеющим подготовки в области психоонкологии без привлечения мультидисциплинарной команды [35].

Метаанализ 40 исследований эмоционального дистресса, выполненный в 2011 г. британскими авторами, позволил заключить, что DT — валидный,

хорошо выявляющий пациентов с высоким уровнем психоэмоционального неблагополучия инструмент, широко используемый для быстрой предварительной оценки их состояния. Отмечается, что в клинической практике применяются как шкала DT отдельно, так и вместе с «проблемным листом», иногда в совокупности с другими методиками опросного типа для более полной оценки состояния пациентов. Менее исследован потенциал DT как инструмента для систематической оценки состояния больных в программах, нацеленных на снижение уровня стресса. Отмечаются возможности DT в этом отношении, а их изучение признается вероятной «точкой роста» исследований эмоционального дистресса [36].

Продолжая эту линию изучения эмоционального дистресса, P. Blenkiron et al. исследовали пациентов с различными заболеваниями, принимавших участие в длительной амбулаторной программе психологического и врачебного сопровождения. Исследователи обнаружили, что у больных снижался общий уровень дистресса по сравнению с первичной оценкой состояния, а также значительно уменьшилось число симптомов в эмоциональной сфере в «проблемном листе». Авторы отмечают очевидные ограничения данного исследования: отсутствие контрольной группы и традиционных опросников для оценки эмоционального состояния. Вместе с тем они полагают, что DT позволяет оценить изменения состояния пациентов с тяжелыми заболеваниями после продолжительного сопровождения силами мультидисциплинарной команды [37].

Таким образом, DT широко используется как метод скрининга для выявления потребности больных в психологической помощи, а также отмечаются перспективы его применения для последующего мониторинга изменений состояния пациентов, рассматриваются его возможности в качестве одного из критериев оценки действенности психологической помощи.

Измерение эмоционального дистресса в педиатрии (у детей и подростков с различными соматическими заболеваниями и их родителей)

Анализ уже существующих стандартов привел к уточнению новых стандартов для педиатрии, согласно которым методы диагностики и интервенций непременно должны иметь доказанную в этой области эффективность, а внимание уделяться не только состоянию пациентов, но и поддержке семей в целом [38]. Внимание к когнитивным, эмоциональным, духовным, учебным и практическим потребностям пациентов, а также к семейным ресурсам и ограничениям постепенно становится одной из основных задач психосоциального сопровождения, генеральной целью которого является оптимальное функционирование больного во время и после лечения, поддержание его эмоционального благополучия [2].

Специалистами отдела педиатрии Национального медицинского центра «Город Надежды» (“City of

Норе»), США была разработана педиатрическая версия DT – Шкала оценки дистресса ребенка (Distress Rating Scale, DRS). Формат визуально-аналоговой шкалы дистресса позволяет ребенку оценить уровень эмоционального неблагополучия в баллах, а также отметить его проявления из списка проблем. Аналогично Опроснику качества жизни (PedsQL), имеющему варианты для детей разных возрастов и их родителей, DRS разработан для детей в возрасте 2–4 лет, 5–6 лет и 7–17 лет.

Вариант DRS для детей 7–17 лет представляет собой шкалу оценки состояния в виде рисунка термометра со шкалой от 0 до 10. Детям объясняют дистресс как «беспокойство, тревогу, печаль или страх», затем предлагают выбрать любое значение, отражающее их субъективную оценку актуального уровня дистресса (за последнюю неделю).

Список проблемных областей расположен на том же листе, что и термометр. Он представляет собой перечень трудностей, которые могут возникать у пациента в процессе лечения. Проблемы разделены на 5 групп: эмоциональные, физические, бытовые, духовные и семейные/социальные. Пациента просят отметить на бланке те проблемы, с которыми он сталкивался за последнюю неделю. Список проблем отличается от взрослого варианта и адаптирован для детей, однако во всех версиях в общей сложности он составляет 37 пунктов.

При первичной валидации Шкалы оценки дистресса в педиатрии для оценки критериальной валидности разработчиками применялись Опросник детской депрессии Ковак (CDI) и PedsQL. Результаты валидации DRS показали, что методика может считаться валидным инструментом только для одной возрастной группы (7–17 лет) [38, 39].

Также были разработаны валидные варианты инструмента для родителей: родители оценивают дистресс ребенка (Distress Rating Scale for Parents) и родители оценивают собственный дистресс (Distress Thermometer for Parents, DT-P).

Результаты исследований показали, что более 50 % детей с онкологическими заболеваниями имеют клинически выраженный эмоциональный дистресс во время болезни и лечения. Эмоциональный дистресс у детей сочетается с выраженной капризностью, регрессией в поведении, снижением игровой активности и другими поведенческими проявлениями дезадаптации разной степени [40].

Более 75 % родителей детей с онкологическими заболеваниями в ходе болезни и лечения ребенка обнаруживают выраженный эмоциональный дистресс, тревогу, депрессию, а также большую часть симптомов посттравматического стрессового расстройства [41–46]. Исследования взаимосвязи родительского и детского эмоционального дистресса подтверждают ее наличие [39, 45]. Показано неизбежное негативное влияние выраженного эмоционального дистресса родителей на качество взаимодействия родитель–

ребенок, уверенность родителя в его способности поддерживать ребенка в ходе болезни и лечения, общее качество жизни и функционирование семьи [47–49]. Зарубежные исследования обнаруживают связь эмоционального дистресса родителей с особенностями их копинг-стратегий [49].

Анализ исследований, в которых применяется DRS, позволил не только отметить валидность, надежность этого метода, но также и выявить ряд факторов, влияющих на психоэмоциональное состояние и психологическую адаптацию к лечению у детей, страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями, и их семей. В публикациях подчеркивается вклад таких факторов, как характеристики заболевания и организации лечения, индивидуально-личностные и возрастные особенности пациентов, особенности семейной системы, а также характер взаимодействия медицинской и семейной систем. Отдельное внимание уделяется коммуникации семьи и медицинского персонала, процессу информирования о заболевании и лечении [4].

DRS и DT-P используются для быстрого выявления рисков дезадаптации ребенка и его семьи на разных этапах лечения, в том числе критических для жизни ребенка (в условиях отделения реанимации) и в конце жизни. Это особенно актуально ввиду дефицита экспресс-методов оценки эмоционального состояния как ребенка, так и родителя, чье состояние нуждается в систематическом мониторинге [50]. Создателями DRS были проанализированы возможности применения DRS и DT-P на этапе паллиативного сопровождения семьи с больным ребенком [51]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что оценка состояния ребенка и родителя с помощью вариантов DT имеет перспективы применения не только на основном этапе лечения, но также и в особых предельно критических ситуациях, таких как пребывание ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, и на паллиативном этапе лечения.

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что концепт «эмоциональный дистресс» может применяться в качестве субъективного критерия при оценке уровня адаптации пациентов онкологического стационара (детей/подростков с онкологическими заболеваниями) и их родителей. При использовании субъективного критерия необходимо учитывать способность ребенка/подростка дифференцировать свои переживания и метакоммуникативный контекст: то, как он/она воспринимает коммуникативную функцию самоотчета, и какой смысл для него имеет сообщение о своем эмоциональном состоянии врачу, родителю или психологу [49].

Использование этого концепта в практике детской/подростковой психоонкологии представляется перспективным. Он дает возможность получить экспресс-оценку состояния пациента и его близких на

всех этапах лечения. Общая субъективная оценка эмоционального благополучия/неблагополучия дополняется выделением самим пациентом и его близкими того вклада в обозначенный дискомфорт, который был внесен проблемами в различных областях жизни, что позволяет увидеть наиболее актуальные проблемы и потребности пациента и его близких.

Данные проведенных исследований позволяют опираться на показатели дистресса при выявлении пациентов и семей с риском эмоциональных нарушений (депрессии, тревожных расстройств) и препятствий комплаентному поведению, что обеспечивает своевременность профилактики и коррекции дезадаптации. Отметим также, что не нагруженная эмоционально (не стигматизирующая), понятная для пациентов и их семей терминология в методике способствует большему доверию и искренности при заполнении опросника. Простота его применения открывает возможности для мониторинга психологического состояния больных и их близких, испыты-

вающих в силу тяжелого физического самочувствия трудности в заполнении традиционных тестов.

Своевременно полученные сведения об актуальном состоянии пациентов и их семей позволяют быстро и достоверно определить потребность в получении таргетной психологической помощи. При оценке необходимости оказания больным и их семьям психологической помощи на основании выраженных показателей дистресса следует учитывать, что даже при высоких показателях эмоционального дискомфорта у ребенка/подростка может отсутствовать мотивация к обращению за психологической помощью как в силу наличных ресурсов совладания со стрессом, так и в силу недостаточного знания/понимания возможностей и задач психологической помощи.

После выявления путем скрининга пациентов и их близких с высоким уровнем дистресса целесообразна дальнейшая дифференциальная оценка их состояния и ресурсов совладания для определения конкретного направления оказания помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network. Distress management. Clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2003;1(3):344–74. PMID: 19761069.
2. Holland J. Preliminary guidelines for the treatment of distress. Oncology (Williston Park) 1997;11(11A):109–14. PMID: 9430181.
3. Wiener L., Viola A., Koretski J., Perper E.D., Patenaude A.F. Pediatric psycho-oncology care: standards, guidelines, and consensus reports. Psychooncology 2015;24(2):204–11. doi: 10.1002/pon.3589.
4. Кудрявицкий А.Р., Хаин А.Е., Клипинина Н.В. Обоснование комплексного подхода в работе психологической службы, сопровождающей лечебный процесс в детской онкологии/гематологии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2006;5(3):41–8. [Kudryavickij A.R., Khain A.E., Klipinina N.V. Substantiation of an integrated approach in the work of the psychological service that accompanies the treatment process in pediatric oncology/hematology. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2006;5(3):41–8. (In Russ.)].
5. Хаин А.Е., Клипинина Н.В., Кудрявицкий А.Р., Никольская Н.С., Стефаненко Е.А., Евдокимова М.А. Психосоциальная адаптация к лечению детей с тяжелыми соматическими заболеваниями. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):56–62. [Khain A.E., Klipinina N.V., Kudryavickij A.R., Nikolskaya N.S., Stefanenko E.A., Evdokimova M.A. Psychosocial adaptation to treatment of children with severe somatic diseases. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(4):56–62. (In Russ.)].
6. Holland J., Bultz B.D.; National comprehensive Cancer Network (NCCN). The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. J Natl Compr Canc Netw 2007;5(1):3–7. PMID: 17323529.
7. Passik S.D., Dugan W., McDonald M.V., Rosenfeld B., Theobald D.E., Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. J Clin Oncol 1998;16(4):1594–600. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1594.
8. Söllner W., DeVries A., Steixner E., Lukas P., Sprinzl G., Rumpold G., Maislinger S. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? Br J Cancer 2001;84(2):179–85. doi: 10.1054/bjoc.2000.1545.
9. Суханов А.А. Проблема адаптации человека в отечественной психологии. В кн.: Психологическая адаптация и психологическое здоровье человека в осложненных условиях жизненной среды. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2011. [Sukhanov A.A. Problem of human adaptation in Russian psychology. In: Psychological adaptation and psychological health of man in the complicated conditions of the living environment. M.: Publishing house of the Academy of natural Sciences, 2011. (In Russ.)].
10. Хаин А.Е. Индивидуальные и семейные факторы психологической адаптации подростков с онкогематологическими заболеваниями к лечению методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Консультативная психология и психотерапия 2017;25(2):94–114. doi: 10.17759/cpp.2017250206. [Khain A.E. Psychological adjustment to hematopoietic stem cell transplantation in adolescents: individual and family factors. Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy 2017;25(2):94–114. (In Russ.)].
11. Исаева Е.Р. Копинг-поведение и психологическая защита личности в условиях здоровья и болезни. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2009. [Isayeva E.R. Coping-behavior and psychological protection of the person in the conditions of health and illness. SPb.: Publishing house of St. Petersburg state medical University, 2009. (In Russ.)].
12. Тарабрина Н.В. Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями. Консультативная психология и психотерапия 2014;22(1):40–63. [Tarabrina N.V. Post-traumatic stress in patients with life-threatening (cancer) diseases. Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy 2014;22(1):40–63. (In Russ.)].
13. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS New International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. Psychooncology 2011;20(7):677–80. doi: 10.1002/pon.1978.
14. Enskär K., von Essen L. Physical problems and psychosocial function in children with cancer. Paediatr Nurs 2008;20(3):37–41. doi: 10.7748/paed2008.04.20.3.37.c6521.
15. Kazak A.E., Barakat L.P., Meeske K., Christakis D., Meadows A.T., Casey R., Penati B., Stuber M. Posttraumatic stress, family functioning, and social support in survivors of childhood leukemia and their mothers and fathers. J Consult Clin Psychol 1997;65(1):120–9. doi: 10.1037//0022-006x.65.1.120.

16. Корень Е.В., Масихина С.Н. Постстрессовые расстройства у родителей детей с онкологическими заболеваниями на этапе стационарного лечения. Консультативная психология и психотерапия 2014;22(1):90–105. [Koren E.V., Masikhina S.N. Post-stress disorders in parents of children with cancer at the stage of inpatient treatment. Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy 2014;22(1):90–105. (In Russ.).]
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
18. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982. [Selye H. Stress without distress. M.: Progress, 1982. (In Russ.).]
19. Walker L.O., Avant K.C. Strategies for theory construction in nursing. Norwalk, CT: Appleton Century Crofts, 1982.
20. Ridner S.H. Psychological distress: concept analysis. J Adv Nurs 2004;45(5):536–45. doi: 10.1046/j.1365-2648.2003.02938.x.
21. Lazarus R.S., Folkman S. Stress, Appraisal, and Coping. New York, NY: Springer, 1984.
22. Bruch M.A., River K.M., Laurenti H.J. Type of self-discrepancy and relationships to components of the tripartite model of emotional distress. Personality and Individual Differences 2000;29(1):37–44. doi: 10.1016/s0191-8869(99)00176-2.
23. Roth A.J., Kornblith A.B., Batel-Copel L., Peabody, E., Scher H.I., Holland J.C. Rapid screening for psychological distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. Cancer 1998;82(10):1904–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980515)82:10<1904::aid-encl13>3.0.co;2-x.
24. Ransom S., Jacobsen P.B., Booth-Jones M. Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. Psychooncology 2006;15(7):604–12. doi: 10.1002/pon.993.
25. Zwahlen D., Hagenbuch N., Carley M.I., Recklitis C.J., Buchi S. Screening cancer patients' families with the distress thermometer (DT): a validation study. Psychooncology 2008;17(10):959–66. doi: 10.1002/pon.1320.
26. Hoffman B.M., Zevon M.A., D'Arrigo M.C., Cecchini T.B. Screening for distress in cancer patients: the NCCN rapid-screening measure. Psychooncology 2004;13(11):792–9. doi: 10.1002/pon.875.
27. Iskandarsyah A., de Klerk C., Suardi D.R., Soemitro M.P., Sadarjoen S.S., Passchier J. The Distress Thermometer and its validity: a first psychometric study in Indonesian women with breast cancer. PLOS ONE 2013;8(2):e56353. doi: 10.1371/journal.pone.0056353.
28. Martínez P., Galdón M.J., Andreu Y., Ibáñez E. The Distress Thermometer in Spanish cancer patients: convergent validity and diagnostic accuracy. Support Care Cancer 2013;21(11):3095–102. doi: 10.1007/s00520-013-1883-7.
29. Ozalp E., Cankurtaran E.S., Soygür H., Geyik P.O., Jacobsen P.B. Screening for psychological distress in Turkish cancer patients. Psychooncology 2007;16(4):304–11. doi: 10.1002/pon.1059.
30. Von Essen L., Larsson G., Oberg K., Sjöden P.O. 'Satisfaction with care': associations with health-related quality of life and psychosocial function among Swedish patients with endocrine gastrointestinal tumours. Eur J Cancer Care 2002;11(2):91–9. doi: 10.1046/j.1365-2354.2002.00293.x.
31. Shim E.J., Shin Y.W., Jeon H.J., Hahm B.J. Distress and its correlates in Korean cancer patients: pilot use of the distress thermometer and the problem list. Psychooncology 2008;17(6):548–55. doi: 10.1002/pon.1275.
32. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А. Исследование дистресса у женщин, больных злокачественными новообразованиями. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика 2014;3(5):4. [Электронный ресурс]: http://medpsy.ru/climp/2014_3_5/article13.php. [Olejnikova I.N., Gens G.P., Sirota N.A. Study of distress in women with malignant tumors. Klinicheskaya i medicinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika = Clinical and Medical Psychology: Research, Training, Practice 2014;3(5):4. [Electronic resource]: http://medpsy.ru/climp/2014_3_5/article13.php. (In Russ.).]
33. Donovan K.A., Grassi L., McGinty H.L., Jacobsen P.B. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. Psychooncology 2014;23(3):241–50. doi: 10.1002/pon.3430.
34. Carlson L.E., Groff S.L., Maciejewski O., Bultz B.D. Screening for distress in lung and breast cancer outpatients: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010;28(33):4884–91. doi: 10.1200/jco.2009.27.3698.
35. Jacobsen P.B., Donovan K.A., Trask P.C., Fleishman S.B., Zabora J., Baker F., Holland J.C. Screening for psychological distress in ambulatory cancer patients. Cancer 2005;103(7):1494–502. doi: 10.1002/cncr.20940.
36. Snowden A., White C., Christie Z., Murray E., McGowan C., Scott R. The clinical utility of the distress thermometer: a review. Br J Nurs 2011;20(4):220–7. doi: 10.12968/bjon.2011.20.4.220.
37. Blenkiron P., Brooks A., Dearden R., McVey J. Use of the distress thermometer to evaluate symptoms, outcome and satisfaction in a specialist psycho-oncology service. Gen Hosp Psychiatry 2014;36(6):607–12. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2014.06.003.
38. Patel S.K., Mullins W., Turk A., Dekel N., Kinjo Ch., Sato J.K. Distress screening, rater agreement, and services in pediatric oncology. Psychooncology 2011;20(12):1324–33. doi: 10.1002/pon.1859.
39. Wiener L., Battles, H., Zadeh S., Widemann B.C., Pao M. Validity, specificity, feasibility and acceptability of a brief pediatric distress thermometer in outpatient clinics. Psychooncology 2017;26 (4):461–8. doi: 10.1002/pon.4038.
40. Dolgin M.J., Katz E.R., Zeltzer L.K., Landsverk J. Behavioral Distress in Pediatric Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. Pediatrics 1989;84(1):103–10. PMID: 2740159.
41. Rosenberg A.R., Dussel V., Kang T., Geyer J.R., Gerhardt C.A., Feudtner C., Wolfe J. Psychological distress in parents of children with advanced cancer. JAMA Pediatr 2013;167(6):537–43. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.628.
42. Kazak A.E. Posttraumatic distress in childhood cancer survivors and their parents. Med Pediatr Oncol 1998;30(1):60–8. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(1998)30:1+<60::aid-mpo9>3.0.co;2-6.
43. Santacroce S. Uncertainty, anxiety and symptoms of posttraumatic stress in parents of children recently diagnosed with cancer. J Pediatr Oncol Nurs 2002;19(3):104–11. doi: 10.1053/jpon.2002.123451.
44. Pai A.L.H., Greenley R.N., Lewandowski A., Drotar D., Youngstrom E., Peterson C.C. A meta-analytic review of the influence of pediatric cancer on parent and family functioning. J Fam Psychol 2007;21(3):407–15. doi: 10.1037/0893-3200.21.3.407.
45. Kazak A.E., Cant M.C., Jensen M.M., McSherry M., Rourke M.T., Hwang W.T., Alderfer M., Beele D., Simms S., Lange B. Identifying psychosocial risk indicative of subsequent resource use in families of newly diagnosed pediatric oncology patients. J Clin Oncol 2003;21(17):3220–5. doi: 10.1200/jco.2003.12.156.
46. Sloper P. Predictors of distress in parents of children with cancer: a prospective study. J Pediatr Psychol 2000;25(2):79–91. doi: 10.1093/jpepsy/25.2.79.
47. Landolt M.A., Vollrath M., Ribi K., Gnehm H.E., Sennhauser F.H. Incidence and associations of child and parental posttraumatic stress symptoms in pediatric patients. J Child Psychol Psychiatry 2003;44(8):1199–207. doi: 10.1111/1469-7610.00201.
48. Meyler E., Guerin S., Kiernan G., Breatnach F. Review of family based psychosocial interventions for childhood cancer. J Pediatr Psychol 2010;35(10):1116–32. doi: 10.1093/jpepsy/jsq032.
49. Grootenhuis M.A., Last B.F. Adjustment and coping by parents of children with cancer: a review of the literature. Support Care Cancer 1997;5(6):466–84. doi: 10.1007/s005200050116.
50. Aldridge M.D. Decreasing parental stress in the pediatric intensive care unit: one unit's experience. Crit Care Nurse 2005;25(6):40–50. PMID: 16311399.
51. Patel S.K., Fernandez N., Wong A.L., Mullins W., Turk A., Dekel N., Smith M., Ferrell B. Changes in self-reported distress in end-of-life pediatric cancer patients and their parents using the pediatric distress thermometer. Psychooncology 2014;23(5):592–6. doi: 10.1002/pon.3469.

Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай

Т.Л. Ушакова^{1,2}, А.С. Волкова³, Т.В. Горбунова¹, О.В. Горовцова¹, И.С. Долгополов¹,
Е.В. Михайлова¹, Т.Р. Панфёрова¹, И.В. Глеков^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Актуальность. Ретинобластома (РБ) — редкая внутриглазная опухоль преимущественно детского возраста. Число научных работ и исследований, посвященных экстраокулярной РБ с распространением по зрительному нерву (ЗН), ограничено. В литературе отсутствует единое мнение о месте и методе хирургического этапа лечения у пациентов с распространением опухоли по ЗН. **Описание клинического случая.** В статье представлен клинический случай пациента в возрасте 5 лет 1 месяц с экстраокулярной РБ, инфильтрирующей ЗН. Одноэтапная последовательная прехиазмальная резекция ЗН с энуклеацией глаза была выполнена после 3 курсов полихимиотерапии. В послеоперационном периоде проведены лучевая терапия и адъювантная химиотерапия (ХТ). От высокодозной ХТ было решено воздержаться. Срок наблюдения без признаков заболевания с момента окончания лечения составил 6,5 года.

Заключение. Ввиду отсутствия достаточного опыта лечения пациентов с экстраокулярной РБ, обусловленного небольшим количеством наблюдений в данной области онкологии не только в России, но и за рубежом, нам представлялось интересным продемонстрировать данный клинический случай с акцентом на хирургическом этапе лечения, который, по нашему мнению, положительно повлиял на исход заболевания.

Ключевые слова: онкоофтальмология, детская онкология, ретинобластома, зрительный нерв, клинический случай

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горбунова Т.В., Горовцова О.В., Долгополов И.С., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Глеков И.В., Поляков В.Г. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):83–92.

Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report

T.L. Ushakova^{1,2}, A.S. Volkova³, T.V. Gorbunova¹, O.V. Gorovtsova¹, I.S. Dolgoplov¹,
E.V. Mikhailova¹, T.R. Panferova¹, I.S. Glekov^{1,2}, V.G. Polyakov^{1,2}

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St.,

Moscow, 125993, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Retinoblastoma (Rb) is a rare intraocular tumor, which predominantly occurs in young children. The number of scientific studies and research, dedicated to extraocular Rb with extension on the optic nerve is limited. There is no uniform opinion on how to choose place and method on the surgical phase of treatment for patients with tumor's extension on the optic nerve.

Description of the case report. The article presents the clinical case of extraocular Rb with extension on the optic nerve in a patient at the age of 5 years 1 month. After 3 courses of polychemotherapy a one-stage sequential operation was performed, namely, prechiasmal resection of the optic nerve with eye enucleation. Radiation therapy and adjuvant therapy was carried out in the postoperative period. It was decided to abstain from performing high-dosed chemotherapy. The disease-free observation period from the end of treatment is 6.5 years.

Conclusion. In view of the lack of sufficient experience in treating patients with extraocular Rb, due to the small number of studies in this section of oncology, we were interested to present this clinical case with an emphasis on the surgical stage which has positively influenced the outcome of the disease.

Key words: ocular oncology, pediatric oncology, retinoblastoma, optic nerve, case report

For citation: Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorbunova T.V., Gorovtsova O.V., Dolgoplov I.S., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Glekov I.S., Polyakov V.G. Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):83–92.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

А.С. Волкова: студент РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>
Т.В. Горбунова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687
О.В. Горовцова: врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039
И.С. Долгополов: д.м.н., главный научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irdolg@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9777-1220>, SPIN-код: 4312-9786
Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263
Т.Р. Панфёрова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993
И.В. Глеков: д.м.н., заведующий отделением радиологическим НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии РМАНПО, e-mail: igor_glekov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2279-7263>, SPIN-код: 9595-8107
В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

A.S. Volkova: student of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

O.V. Gorovtsova: Ophthalmologist Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

I.S. Dolgoplov: Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher Bone Marrow Transplantation Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irdolg@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9777-1220>, SPIN-код: 4312-9786

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

I.S. Glekov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Radiological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor_glekov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2279-7263>, SPIN-код: 9595-8107

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the 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, Head of the Pediatric Oncology Department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: участие в концепции лечения, разработка дизайна статьи, сбор информации, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование, составление резюме

А.С. Волкова: сбор информации, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании статьи, перевод резюме

Т.В. Горбунова: подготовка демонстрационных материалов

О.В. Горовцова: участие в офтальмологическом этапе операции, сбор информации, формирование протокола операции, подготовка иллюстративного материала

И.С. Долгополов: участие в концепции лечения

Т.Р. Панфёрова и Е.В. Михайлова: подготовка и описание иллюстративного материала

И.В. Глеков: участие в концепции лечения

В.Г. Поляков: участие в концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.L. Ushakova: participation in the concept of treatment, article design development, the collection of information, the formation of the article and its writing, literary editing, composing a resume

A.S. Volkova: collecting information, preparing a review of subject literature, participating in the formation of an article, translating a resume

T.V. Gorbunova: preparation of demonstration materials

O.V. Gorovtsova: participation in the ophthalmological stage of the operation, information collection, formation of the operation protocol, preparation of illustrative material

I.S. Dolgoplov: participation in the treatment concept

T.R. Panferova and E.V. Mikhailova: preparation and description of illustrative material

I.V. Glekov: participation in the treatment concept

V.G. Polyakov: participation in the concept of treatment, article design development, scientific editing of the article

Благодарность

Коллектив авторов выражает огромную благодарность врачу-нейрохирургу, к.м.н. Р.Г. Фу, практиковавшему в 2012 г. в НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за блестяще проведенную им операцию нашему пациенту, а также врачам-патологоанатомам: к.м.н. А.И. Павловской (НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), д.м.н., профессору И.П. Хорошиловой-Масловой (НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца) и д.м.н., профессору А.Г. Талалаеву (Морозовская детская клиническая больница) за высококвалифицированную верификацию диагноза и предоставление иллюстративного материала.

Thanks

The team of authors is grateful to the neurosurgeon doctor, Cand. of Sci. (Med.) R.G. Fu, who practiced in 2012 at the Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Research Center for Oncology, for the operation he brilliantly performed for our patient, as well as for pathologists: Cand. of Sci. (Med.) A.I. Pavlovskaya (Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Research Center for Oncology), Dr. of Sci. (Med.), Professor I.P. Khoroshilova-Maslova (Scientific Research Center for Eye Diseases named after Helmholtz) and Dr. of Sci. (Med.), Professor A.G. Talalayev (Morozov Children's Clinical Hospital) for the highly qualified verification of the diagnosis and the provision of illustrative material.

Данное клиническое наблюдение в виде устного сообщения "The case of the combined surgical approach for extraocular retinoblastoma" было доложено на международной конференции International Society of Ocular Oncology 29.09.–03.10.2013, Cleveland (USA).

This clinical observation in the form of an oral report "The case of the combined surgical approach for extraocular retinoblastoma" was reported at the International Society of Ocular Oncology on 29.09.–03.10.2013, Cleveland (USA).

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

Ретинобластома (РБ) — генетически опосредованная злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей раннего возраста. По объему опухолевой распространенности можно выделить интра- и экстраокулярную формы заболевания. До внедрения химиотерапии (ХТ) в практику врача-онколога лечение больных РБ было исключительно хирургическим. На сегодняшний день ввиду развития методов консервативной терапии, показания для первичной энуклеации значительно сузились. В современной литературе ограничено число исследований, посвященных экстраокулярной РБ с распространением по зрительному нерву (ЗН). Небольшое число работ посвящено хирургическому аспекту лечения экстраокулярной РБ, в особенности комбинированному операционному доступу, сочетающему нейрохирургический и офтальмологический этапы. Нам хотелось бы поделиться опытом лечения пациента с РБ с экстраокулярным распространением опухоли по ЗН и хорошим результатом, несмотря на крайне неблагоприятный прогноз для метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС).

Клиническое наблюдение

В конце апреля 2012 г. родители обратили внимание на покраснение левого глаза у своего сына, рожденного в июне 2007 г. Обратились к врачу-офтальмологу по месту жительства, заподозрена катаракта. Пациент был направлен в глазную клинику г. Москвы, где установлен диагноз РБ левого глаза, откуда был направлен в нашу клинику (Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии, НИИ ДООГ) в связи с выявленным экстраокулярным распространением опухоли по ЗН.

Диагностические процедуры

При обращении в НИИ ДООГ зрительные функции левого глаза отсутствовали. При офтальмоскопии выявлен обширный интраокулярный опухолевый очаг,

представленный желтыми массами в виде конгломератов с кровоизлияниями, расположенный за хрусталиком (рис. 1). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в левом глазу обнаружена опухоль размерами $24 \times 21 \times 16$ мм, с зонами кальцинации на участке $21 \times 21 \times 22$ мм, заполняющая большую часть левого глазного яблока. Стекловидное тело четко не определяется. Правый глаз, ЗН и ретробульбарное пространство без патологии.



Рис. 1. Пациент, 5 лет 1 месяц. Лейкокория слева при массивном росте РБ, достигающей задней капсулы хрусталика

Fig. 1. Patient, 5 years 1 month. Leukocoria on the left with massive growth of retinoblastoma reaching the posterior lens capsule

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием демонстрировали субтотальное выполнение левого глаза опухолевым новообразованием. Интраорбитальная часть ЗН равномерно утолщена до 6 мм, интенсивно накапливает контраст. Распространения в окружающие ткани орбиты, ретробульбарное пространство не отмечено. Правая орбита и головной мозг без патологии (рис. 2). Учитывая экстраокулярное распространение опухоли по ЗН слева, пациенту проведено расширенное обследование: УЗИ органов брюшной

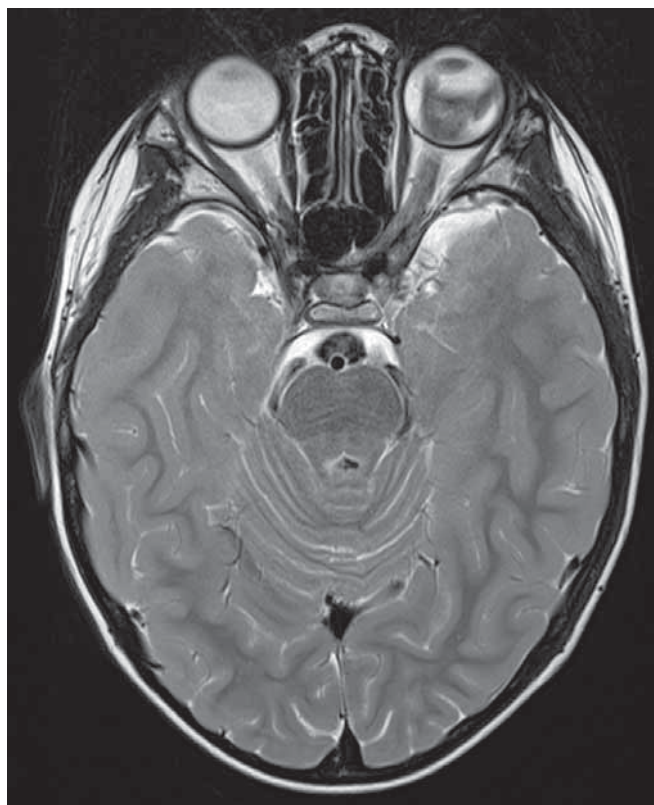


Рис. 2. Первичная МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием: аксиальная проекция, на которой опухоль субтотально выполняет ОС, интраорбитальная часть ЗН равномерно утолщена до 6 мм и интенсивно накапливает контраст

Fig. 2. Primary MRI of orbits and the brain with intravenous contrasting: axial projection, on which the tumor subtotally performs OS, the intraorbital part of the optic nerve is uniformly thickened to 6 mm and intensively accumulates contrast

полости, лимфатических узлов (ЛУ) шеи и предушных областей, компьютерная томография органов грудной клетки, радиоизотопное исследование костей скелета, цитологическое исследование костного мозга и ликвора, по результатам которого метастазирования выявлено не было.

Клинический диагноз

На основании комплексного обследования пациента был сформулирован следующий клинический диагноз: РБ левого глаза с экстраокулярным распространением по ЗН. Стадия T4N0M0.

Лечение

Принимая во внимание распространение РБ за пределы глаза, пациент был включен в протокол лечения для РБ высокого риска. Контрольная МРТ (рис. 3) выполнена после 2 курсов системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: циклофосфан 400 мг/м² и этопозид 100 мг/м², дни введения 1, 2, 3, 4 и 5; карбоплатин 500 мг/м², день введения 5.

По сравнению с предыдущей МРТ отмечена положительная динамика в виде частичной регрессии опухоли в глазу, при этом сохранялись отечность оболочек и умеренное утолщение левого ЗН. УЗИ орбит также подтвердило уменьшение объема опухоли внутри левого глаза.



Рис. 3. МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием после 2 курсов ПХТ, аксиальная проекция: сокращение опухоли ОС в размерах с 18 × 16 × 14 мм до 15 × 10 × 10 мм. Отек оболочек и умеренное утолщение левого ЗН сохраняются и при настоящем исследовании. При введении контрастного вещества выявляется физиологическое симметричное контрастирование обоих ЗН

Fig. 3. MRI of the orbits and the brain with intravenous contrasting after 2 courses of chemotherapy, axial projection: reduction of the OS tumor in size from 18 × 16 × 14 mm to 15 × 10 × 10 mm. Edema of the membranes and moderate thickening of the left optic nerve are preserved in the present study. With the introduction of a contrast agent, physiological symmetric contrasting of both optic nerves is detected

Учитывая сохранение утолщения интраорбитальной части ЗН, что могло свидетельствовать о наличии опухолевой инфильтрации, в целях повышения радикальности операции междисциплинарный консилиум в составе детских онкологов, радиологов и нейрохирургов принял решение о расширенном оперативном вмешательстве в объеме прехиазмальной резекции ЗН и энуклеации левого глаза после 3-го курса ПХТ.

Для доступа к интракраниальной части ЗН был использован один из вариантов субфронтального доступа, а именно — супраорбитальный доступ, разработанный J.A. Jane et al. в 1982 г. для подхода к опухолям орбиты или основания черепа [1].

Протокол операции

Операция была выполнена в следующей последовательности: отсечение левого ЗН на уровне хиазмы с использованием супраорбитального доступа, мобилизация и вывихивание интракраниальной его части в орбиту; энуклеация левого глаза с формированием опорнодвигательной культи и глазным протезированием.

Ход операции

Больной в лежачем положении с валиком под левое плечо, голова на жесткой фиксации системой типа Мейфилд, повернута вправо на 60 градусов (рис. 4).



Рис. 4. Больной в лежачем положении с валиком под левое плечо, голова на жесткой фиксации системой типа Мейфилд, повернута вправо на 60 градусов

Fig. 4. The patient is in a supine position with a roller under the left shoulder, the head is on a rigid fixation by a Mayfield-type system, turned to the right by 60 degrees

Полукруглый разрез кожи в лобно-височной области слева с переходом за среднюю линию. Кожно-мышечно-апоневротический лоскут отсепарован, обнажена лобная кость (рис. 5), выявлен супраорбитальный нерв, проходящий в супраорбитальном отверстии. Отверстие расширено и вскрыто, супраорбитальный нерв освобожден, взят на держалку (рис. 6). С помощью краниотома проведена костно-пластическая трепанация лобной кости размерами 4 × 6 см (рис. 7). Дополнительная резекция крыши орбиты с помощью бора до канала ЗН. Обнажена твердая мозговая оболочка, вскрыта полукруглым разрезом основанием к орбите (рис. 8). Под микроскопом индцированы анатомические структуры, ЗН, хиазма. Левый ЗН выделен на протяжении 1 см (рис. 9), коагулирован и пересечен в прехиазмальной области. С помощью алмазной фрезы вскрыт канал ЗН. ЗН верифицирован, и в рану выведена его интракраниальная часть (рис. 10),

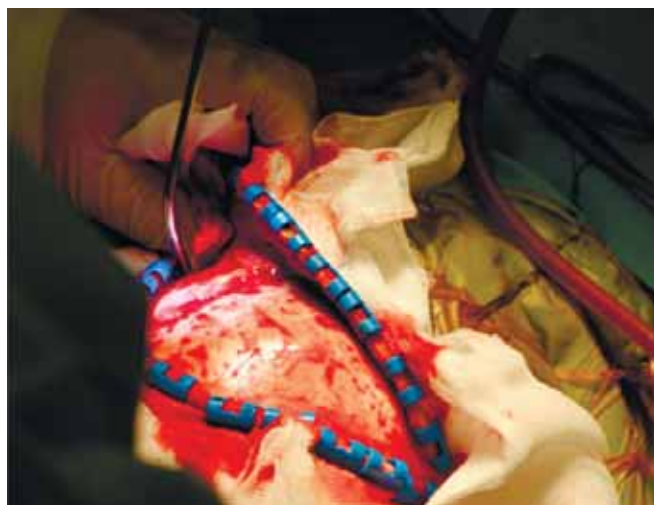


Рис. 5. Кожно-мышечно-апоневротический лоскут отсепарован, обнажена лобная кость

Fig. 5. The skin-muscle-aponeurotic flap is separated, the frontal bone is exposed



Рис. 6. Супраорбитальный нерв освобожден, взят на держалку

Fig. 6. The supraorbital nerve is released, taken to the holder

иссечена и отправлена на гистологию. В дальнейшем произведено рассечение фиброзного кольца и выведение в рану культи интракраниальной части ЗН. Контроль гемостаза. Твердая мозговая оболочка ушита герметично. Костный лоскут уложен на место и фиксирован (рис. 11). Послойное ушивание мягких тканей и кожи (рис. 12).

Энуклеация левого глаза

Круговой разрез конъюнктивы по лимбу (рис. 13), конъюнктива отсепарована. Глазные мышцы взяты на держалки. Глаз вывихнут из орбиты (рис. 14) и удален с отрезком ЗН длиной 1,5 см (рис. 15). Гемостаз. Прямые экстраокулярные мышцы сшиты попарно: верхняя с нижней и медиальная с латеральной. Наложен кисетный шов на субконъюнктиву и непрерывный на конъюнктиву. Интраоперационное глазное протезирование (рис. 16).

Асептическая давящая повязка на глаз и голову.

В результате анализа гистологических препаратов, изученных экспертами-патологоанатомами из



Рис. 7. С помощью краниотома проведена костно-пластическая трепанация лобной кости размерами 4 × 6 см

Fig. 7. Using a craniotome, osteoplastic trepanation of the frontal bone 4 × 6 cm in size was performed

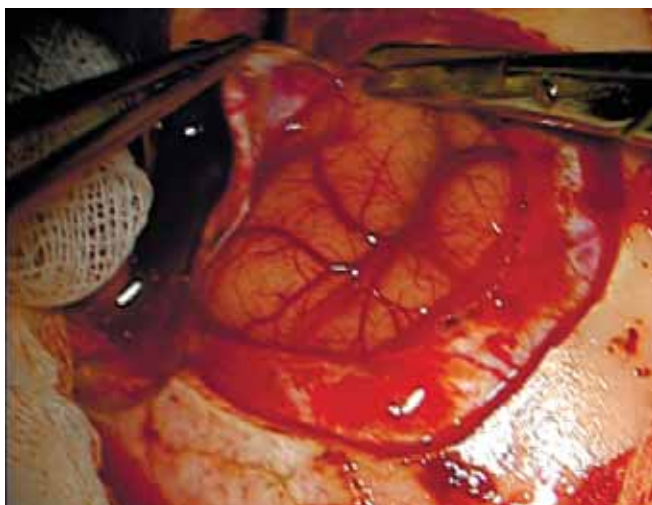


Рис. 8. Твердая мозговая оболочка вскрыта полукруглым разрезом основанием к орбите

Fig. 8. The dura mater is opened by a semicircular incision with the base to the orbit



Рис. 11. Костный лоскут уложен на место и фиксирован

Fig. 11. The bone flap is laid in place and fixed

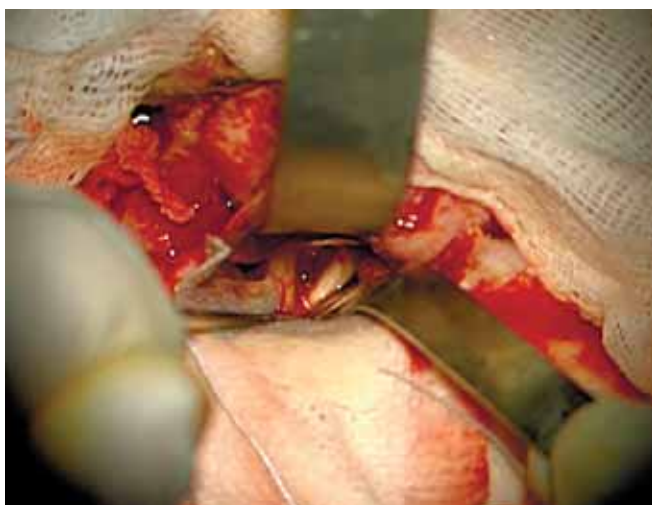


Рис. 9. Левый зрительный нерв выделен на протяжении 1 см

Fig. 9. The left optic nerve is highlighted for 1 cm



Рис. 12. Послойное ушивание мягких тканей и кожи. Под кожей оставлен активный субгалеальный дренаж

Fig. 12. Layer-by-layer suturing of soft tissues and skin. Active subgaleal drainage left under the skin

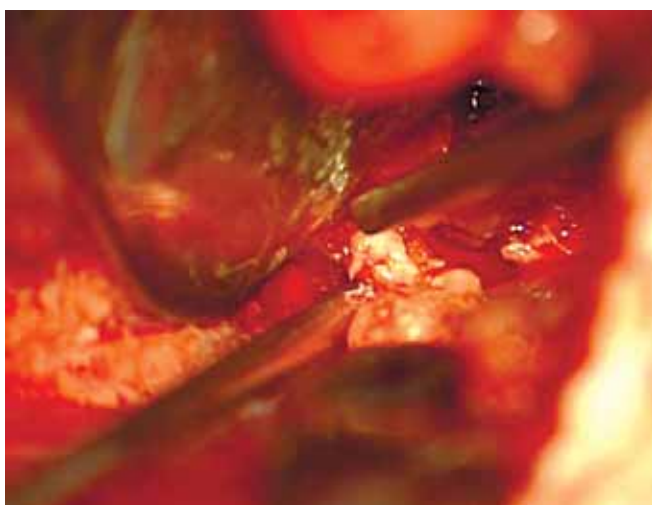


Рис. 10. Вскрит канал зрительного нерва. Зрительный нерв верифицирован, и в рану выведена его интракраниальная часть

Fig. 10. The canal of the optic nerve is opened. The optic nerve is verified, and its intracranial part is removed into the wound

3 федеральных учреждений России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца и Морозовской больницы), установлено, что в данном случае имеется внутриглазная опухоль, исходящая из сетчатки, представляющая РБ. Основной опухолевый узел расположен на крайней периферии глазного дна, сразу за радужкой. Опухоль состоит из мелких узелков, окруженных пролиферирующей глиальной тканью. На поверхности опухолевого узла определяется капсула (рис. 17). Обращает внимание активная импрегнация опухолевых элементов солями кальция и наличие выраженного апоптоза в опухолевых клетках (рис. 18), что свидетельствует о явлениях лечебного патоморфоза опухоли после 3 курсов ПХТ. Следствием этого также является замещающая пролиферация глиальной ткани (рис. 19), окружающей опухолевые узелки. Учитывая очаговые изменения ретинального пигментного эпителия, можно предположить начальную опухолевую



Рис. 13. Круговой разрез конъюнктивы по лимбу
Fig. 13. Circular section of the conjunctiva along the limb



Рис. 16. Интраоперационное глазное протезирование слева
Fig. 16. Intraoperative eye prosthetics on the left

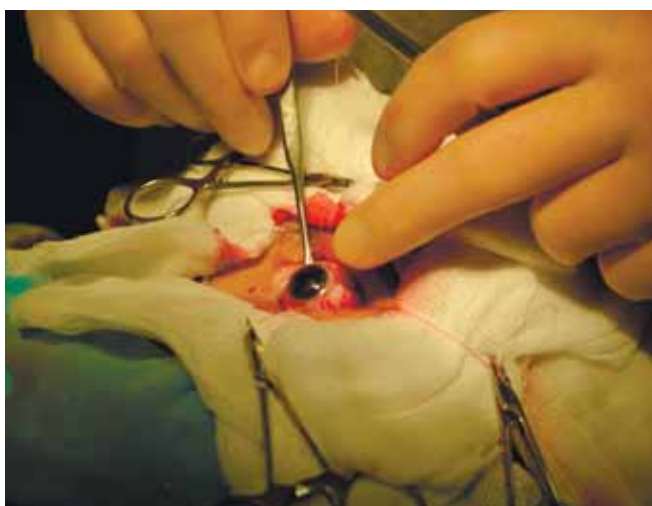


Рис. 14. Глаз вывихнут из орбиты
Fig. 14. Eye dislocated from orbit

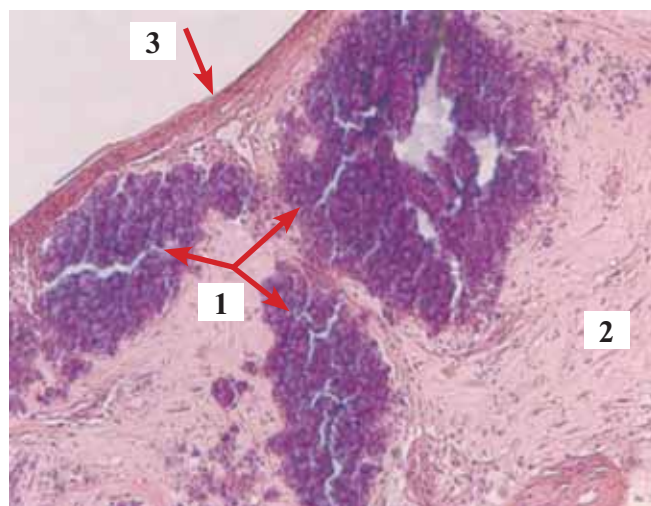


Рис. 17. Опухоль состоит из мелких узелков (1), окруженных пролиферирующей глиальной тканью (2). На поверхности опухолевого узла определяется капсула (3). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 17. The tumor consists of small nodules (1) surrounded by proliferating glial tissue (2). On the surface of the tumor node, a capsule is determined (3). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$



Рис. 15. Глаз удален с отрезком зрительного нерва длиной 1,5 см
Fig. 15. Eye removed with a 1.5 cm length of optic nerve

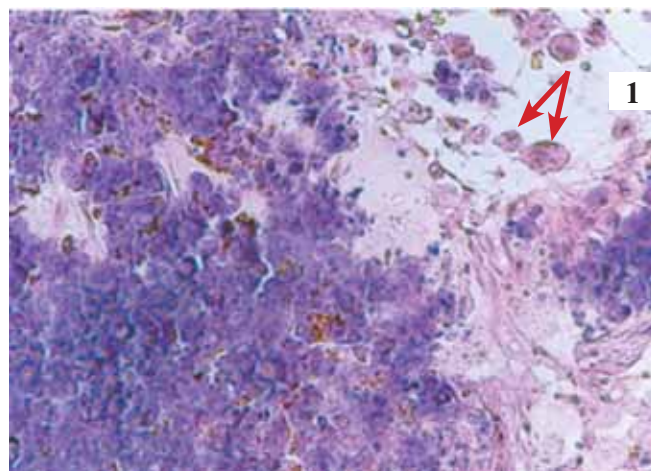


Рис. 18. Узелок опухоли с апоптозом в опухолевых клетках (1). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
Fig. 18. Tumor nodule with apoptosis in tumor cells (1). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

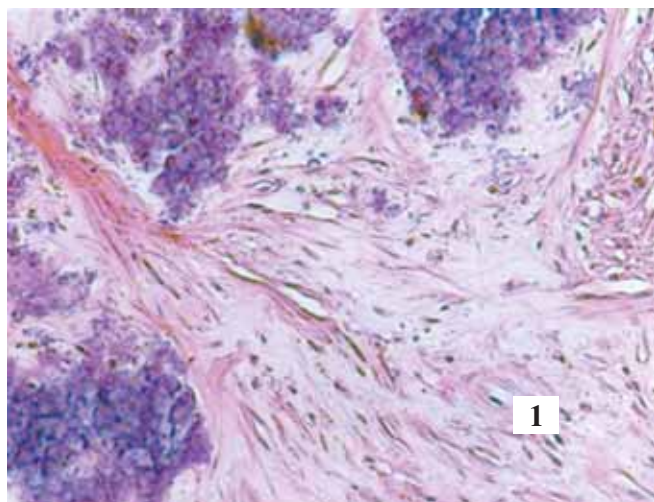


Рис. 19. Проллиферирующая глиальная ткань (1) между опухолевыми узелками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 19. Proliferating glial tissue (1) between tumor nodules. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

инфильтрацию хориоидеи, которая регрессировала под влиянием ПХТ и заместились элементами фиброза. Выявленная заместительная реакция в виде массивного глиоза сетчатки не противоречит диагнозу РБ. ЗН без активных опухолевых элементов с участками отложения солей кальция и кристаллоподобных структур, линия резекции ЗН без патологии.

Мультидисциплинарный консилиум патологоанатомов, детских онкологов и радиологов принял во внимание не только данные о радикально выполненной операции — прехиазмальной резекции ЗН с энуклеацией глаза с гистологически подтвержденным выраженным лечебным патоморфозом после ПХТ, но и первичное распространение РБ по ЗН. Поэтому кроме продолжения адъювантной ХТ по прежней схеме в количестве 3 курсов была также рекомендована дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 50 Гр. По решению повторного консилиума после окончания адъювантной ПХТ проведение высокодозной ХТ с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови признано нецелесообразным, поскольку ребенок находился в полной ремиссии после суммарно 6 курсов ПХТ и максимального локального контроля. Высокоинтенсивная ХТ с использованием бусульфана и мелфалана не была бы способна профилактировать метастазы в ЦНС.

Лечение завершено в декабре 2012 г. Ребенок выписан под наблюдение врача-онколога по месту жительства. Ежегодно посещает поликлинику НИИ ДОиГ.

Прогноз

Кроме TNM-классификации для пациентов с РБ может использоваться международная классификация IRSS, разработанная G. Chantada в 2006 г., которая используется в случае энуклеации глаза и/или экстрабульбарного распространения опухоли, в том числе метастатического [2].

Стадия 0. Пациенты, получающие консервативное лечение (используется дооперационная классификация).

Стадия I. Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено гистологически.

Стадия II. Глаз энуклеирован, микроскопически определяется резидуальная опухоль.

Стадия III. Регионарное распространение: а) опухолевое поражение орбиты; б) метастазы в предушных или шейных ЛУ.

Стадия IV. Метастатическая болезнь:

а) гематогенное метастазирование:

1. Единичное поражение органа. 2. Множественное поражение органов;

б) распространение на ЦНС:

1. Прехиазмальное поражение. 2. Очаги в ЦНС. 3. Лептоменингеальное распространение заболевания.

Данная классификация определяет прогноз для жизни и необходимую программу лечения. По представленной классификации IRSS сложно уточнить стадию болезни у нашего пациента, потому что опухолевая инфильтрация орбитальной части ЗН по данным МРТ распространялась до вхождения в канал ЗН (стадия IIIa) и на микроскопическом уровне теоретически могла распространяться интракраниально (стадия IVb1), что ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Тем не менее, в данном клиническом наблюдении прогноз можно расценивать как благоприятный. Такие результаты были достигнуты благодаря разработке индивидуального плана лечения. Благоприятный исход заболевания подтверждает и длительный срок наблюдения — 6,5 года. За время наблюдения не было выявлено признаков рецидива или вторичных злокачественных новообразований. Ребенок социально адаптирован, посещает учебное заведение.

Обсуждение

РБ — генетически опосредованная злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей раннего возраста. Удельный вес РБ среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста составляет 2,5–4,5 %, а среди злокачественных заболеваний глаз — 90–95 %. В 80 % случаев РБ диагностируется в возрасте до 3–4 лет [3, 4]. По распространенности опухоли можно выделить интра- и экстраокулярную формы заболевания. Согласно данным M. Nazeripour (2012), в развитых странах выживаемость пациентов с интраокулярной формой РБ достигла 99 % с 90 % вероятностью сохранения нормальной остроты зрения, по крайней мере, в одном глазу, что связано с ранней диагностикой заболевания, мультидисциплинарным подходом к лечению и тенденцией ухода от энуклеации глаза. В странах с доходом выше среднего выживаемость достигает 88 %, в странах с доходом ниже среднего — 40 %, что связано с низким уровнем экономического развития, отсутствием программ лечения больных РБ, поздней диагностикой и отказом родителей от лечения [5]. Число исследований, посвященных экстраокулярной РБ с распространением по ЗН, крайне ограничено, что может быть связано как

с относительно ранней диагностикой локальных форм РБ в развитых странах, так и с низкими диагностическими и лечебными возможностями в развивающихся странах, где чаще выявляются уже распространенные формы РБ. Многими исследователями доказано, что экстраокулярная форма РБ ассоциирована с плохим прогнозом. При экстраокулярной форме заболевания рекомендуются использование высокоинтенсивной ПХТ в целях уменьшения объема опухоли и проведение оперативного вмешательства в условиях абластики [6]. Выживаемость коррелирует со степенью распространения опухоли по ЗН, в сосудистую оболочку, экстрабульбарные ткани и с наличием метастазов [6–8]. До внедрения ХТ в практику врача-онколога лечение больных РБ было исключительно хирургическим. Сейчас показания для применения этого метода значительно сузились. В настоящее время первичная энуклеация может быть рекомендована пациентам при наличии одного и более факторов неблагоприятного прогноза для сохранения глаза и зрения: большие опухоли, занимающие более 2/3 объема глаза; опухоль достигает задней капсулы хрусталика; расположение опухоли в проекции цилиарного тела; субатрофия глаза; распространение опухолевых отсеков в переднюю камеру глаза; гемофтальм; гифема [9, 10]. С осторожностью следует рассматривать вопрос о выполнении энуклеации глаза в случае выраженного буфтальма и/или при накоплении контрастного вещества по ходу ЗН по данным МРТ, что не исключает его опухолевой инфильтрации. В таких случаях французская исследовательская группа по изучению РБ на первом этапе предлагает выполнять неоадьювантную ПХТ, т. е. подход к лечению должен быть как при экстраокулярной форме [11]. Исследователи приводят различные данные смертности: от 10 % при начальном поражении ЗН, до 78 % при обнаружении опухолевых клеток в крае его резекции [12]. При вовлечении в процесс ЗН необходимо решить вопрос оптимального оперативного доступа. Известно, что при стандартном проведении энуклеации нет полноценной возможности для удаления ЗН, пораженного опухолью [13]. Стандартная энуклеация не всегда может гарантировать достаточную длину резекции ЗН, чтобы в линии пересечения ЗН отсутствовали опухолевые клетки [12, 14]. Возникает проблема удаления ЗН достаточной длины. В таких случаях следует рассмотреть возможность проведения транскраниальной энуклеации или использования нейрохирургического/офтальмологического доступа, который позволяет пересечь инфильтрированную опухолью ЗН на уровне здоровой его части прехиазмально и удалить одним блоком вместе с глазом. Первые статьи с описанием такого доступа появлялись еще в 1944 г., когда группа ученых во главе с С.Е.Г. Shannon использовала субфронтальный доступ для удаления участка ЗН длиной 20 мм у пациента с РБ [15]. В то же время количество научных работ, посвященных комбинированному нейрохирургическому/офтальмологическому доступу, очень мало. Чаще всего такой доступ лишь упоминается в работах, посвященных лечению РБ с инфильтрацией ЗН, без подробного описания видов доступа, их предпочтительного использования, возможных осложнений и т. д. [11]. При опухолях, затрагивающих канал ЗН, верхнюю глазную щель предпочтителен классический птериональный доступ. Этот доступ стандартно применяют при опухолях, затрагивающих верхушку орбиты. Доступ обеспечивает хороший обзор области хиазмы, что позволяет выполнить полноценную прехиазмальную резекцию пораженного опухолью ЗН. Также используется субфронтальный доступ [16]. Н.С. Almarzouki описал удаление пораженной опухолью части ЗН эндоназально, однако средняя длина удаляемого нерва составляла $9,65 \pm 2,92$ мм, что говорит об ограниченных возможностях этого метода [17]. В нашем клиническом наблюдении мы хотели продемонстрировать хороший исход заболевания у пациента с экстраокулярным ростом РБ по ЗН при использовании в комбинированном лечении оперативного супраорбитального доступа [1] для прехиазмальной резекции ЗН с последующей энуклеацией глаза.

Заключение

Основываясь на опыте ведения пациентов с экстраокулярным распространением РБ, рекомендуется первичное обследование по следующему плану: офтальмологический осмотр на ретинальной камере, УЗИ орбит, ЛУ и мягких тканей шеи, ЛУ и органов брюшной полости, рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, радиоизотопная диагностика костной системы и мягких тканей, цитологическое исследование спинномозговой жидкости и костного мозга. Результаты обследования помогают определить топику распространения опухолевого очага и возможного метастазирования, что определяет выбор тактики лечения. Операцию у пациентов с экстраокулярным распространением опухоли по ЗН рекомендуется проводить после неоадьювантной ПХТ для создания условий абластики. Расширенный объем операции в объеме прехиазмальной резекции ЗН и энуклеации глаза показан, когда стандартная энуклеация глаза не может обеспечить радикального удаления глаза с необходимым отрезком ЗН. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость и успешность мультидисциплинарного подхода в лечении данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jane J.A., Park T.S., Pobereskin L.H., Winn H.R., Butler A.B. The supraorbital approach: technical note. *Neurosurgery* 1982;11(4):537–42. PMID: 7145070.
- Chantada G., Doz F., Antoneli C.B., Grundy R., Clare Stannard F.F., Dunkel I.J., Grabowski E., Leal-Leal C., Rodríguez-Galindo C., Schwartzman E., Popovic M.B., Kremens B., Meadows A.T., Zucker J.M. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):801–5. doi: 10.1002/pbc.20606.
- Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. С. 315–328.
- Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Близнетц Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. *Онкопедиатрия* 2015;2(1):30–8. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(1):30–8. (In Russ.)].
- Naseripour M. “Retinoblastoma survival disparity”: The expanding horizon in developing countries. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(2):157–61. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.02.003.
- Shiels C.L., Shields J.A., Baez K., Cater J.R., De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73(3):692–8. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<692::aid-cnrcr2820730331>3.0.co;2-8.
- Kaliki S., Tahiliani P., Mishra D.K., Srinivasan V., Ali M.H., Reddy V. Optic nerve infiltration by retinoblastoma. Predictive Clinical Features and Outcome. *Retina* 2016;36(6):1177–83. doi: 10.1097/IAE.0000000000000861.
- Chantada G., Fandino A., Casak S., Manzitti J., Raslawski E., Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(3):158–61. doi: 10.1002/mpo.10249.
- Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 2011;22(2):41–8. [Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Scientific Center” = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(2):41–8. (In Russ.)].
- Kaliki S. How to do an enucleation for retinoblastoma. *Community Eye Health* 2018;31(101):20–2. PMID: 29915465.
- Bellaton E., Bertozzi A.I., Behar C., Chastagner P., Brisse H., Sainte-Rose C., Doz F., Desjardins L. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(3):327–9. doi: 10.1136/bjo.87.3.327.
- Magrann L., Abramson D.H., Ellsworth R.M. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96(2):217–22. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32910-1.
- Sacks J.G., McLennan J.E. Transcranial enucleation for optic nerve tumor. *Neurosurgery* 1981;9(2):166–8. doi: 10.1227/00006123-198108000-00010.
- Honavar S.G., Manjandavida F.P., Reddy V.A.P. Orbital retinoblastoma: An update. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(6):435–42. doi: 10.4103/ijo.IJO_352_15.
- Shannon C.E.G., Jaeger R., Forster F.M. The Combined Intracranial and Orbital Operation for Bilateral Retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1944;42:326–33. PMID: 16693356.
- Hassler W., Unsöld R., Schick U. Orbital Tumors: Diagnosis and Surgical Treatment. *Dtsch Arztebl* 2007;104(8):496–501.
- Almarzouki H.S., Bababeygy S.R., Berry J.L., Murphree A.L. Optic nerve length in enucleated specimens of retinoblastoma eyes: A surgical approach to retinoblastoma. *J AAPOS* 2011;15(1):e11. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.01.043.

Статья поступила в редакцию: 18.09.2019. Принята в печать: 20.10.2019.

Article was received by the editorial staff: 18.09.2019. Accepted for publication: 20.10.2019.

Билатеральная лейомиома надпочечников: редкий случай и дифференциальная диагностика с точки зрения рентгенолога

Н.А. Струмила, А.С. Краснов, Г.В. Терещенко

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

Контактные данные: Наталия Алексеевна Струмила natalya.strumila@fccho-moscow.ru

Лейомиома — доброкачественная опухоль гладкомышечных клеток. Локализация данного образования в надпочечниках является крайне редкой, еще реже встречается поражение обоих надпочечников. В литературе нами было найдено менее 10 описанных случаев возникновения подобной патологии у детей. В статье представлен случай 17-летней девушки с жалобами на тахикардию и повышение давления, у которой впоследствии были выявлены билатеральные образования надпочечников. При гистологической верификации был установлен диагноз лейомиомы.

Ключевые слова: образование надпочечника, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, детская онкология, доброкачественная опухоль

Для цитирования: Струмила Н.А., Краснов А.С., Терещенко Г.В. Билатеральная лейомиома надпочечников: редкий случай и дифференциальная диагностика с точки зрения рентгенолога. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):93–6.

Bilateral adrenal leiomyoma: a rare case and differential diagnosis from the point of view of the radiologist

N.A. Strumila, A.S. Krasnov, G.V. Tereshchenko

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

Leiomyoma is a benign tumor of smooth muscle cells. Localization of this formation in the adrenal glands is extremely rare, even less common is the defeat of both adrenal glands. In the literature, we found less than 10 described cases of the occurrence of a similar pathology in children. The article presents a case of a 17-year-old girl with complaints of tachycardia and an increase in pressure, which subsequently revealed bilateral adrenal masses. Histological verification diagnosed leiomyoma.

Key words: adrenal gland mass, computed tomography, magnetic resonance imaging, pediatric oncology, benign tumor

For citation: Strumila N.A., Krasnov A.S., Tereshchenko G.V. Bilateral adrenal leiomyoma: a rare case and differential diagnosis from the point of view of the radiologist. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):93–6.

Информация об авторах

Н.А. Струмила: врач-рентгенолог, лаборант-исследователь отдела лучевой диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: natalya.strumila@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4164-004X>

А.С. Краснов: врач-рентгенолог, научный сотрудник отдела лучевой диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.krasnov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Г.В. Терещенко: к.м.н., заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Tereshchenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Information about the authors

N.A. Strumila: Research Assistant of Department Radiation Diagnosis Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: natalya.strumila@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4164-004X>

A.S. Krasnov: Researcher of Department Radiation Diagnosis Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.krasnov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department, e-mail: Galina.Tereshchenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Вклад авторов

Н.А. Струмила: обзор публикаций по теме статьи, описание компьютерной и магнитно-резонансной томографии, подготовка текста рукописи

А.С. Краснов: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Г.В. Терещенко: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.A. Strumila: review of publications on the topic of the article, writing CT and MRI reports, writing the text of the article

A.S. Krasnov: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

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

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

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

Введение

Лейомиома — редкая доброкачественная опухоль, происходящая из клеток гладких мышц. Образование может локализоваться в любом месте организма, где есть гладкомышечные клетки. Чаще всего встречается в желудочно-кишечном, урогенитальном трактах и коже [1]. Локализация опухоли в надпочечниках у детей и взрослых встречается редко. Билатеральная локализация составляет менее половины описанных случаев поражения надпочечников. Преимущественно болеют женщины репродуктивного возраста, однако возраст установления диагноза имеет существенные вариации [2]. Первичная лейомиома надпочечников возникает из надпочечниковой вены и/или ее притоков [3, 4]. Во многих случаях данная патология встречается у иммунокомпрометированных пациентов [5].

Клинический случай

Пациентка, 17 лет, поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на слабость, тахикардию, периодические подъемы давления вплоть до 200/100 мм рт. ст. В крови пациентки выявлены копии ДНК вируса Эпштейна–Барр в количестве до 1600. Установлен сопутствующий диагноз — первичный иммунодефицит неясной этиологии. На диагностическом этапе была проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, при которой визуализировались гипоплазия левой почки, стеноз почечных, селезеночной и верхней брыжеечной артерий. Также были выявлены объемные образования обоих надпочечников с четкими ровными контурами, содержащие в своей структуре множественные кальцинаты, накапливающие контрастный препарат (рис. 1).

В данном случае проводилась дифференциальная диагностика между феохромоцитомой и кровоизлиянием в надпочечник. В целях исключения феохромоцитомы

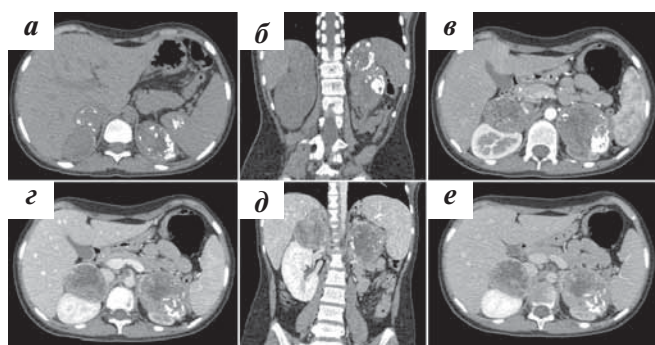


Рис. 1. На представленных компьютерных томограммах в аксиальной и коронарной плоскостях визуализируются образования в обоих надпочечниках с четкими ровными контурами, накапливающие контрастный препарат, неоднородной структуры за счет наличия участков гиподенсивного сигнала и кальцинатов: а, б — нативная фаза исследования; в — артериальная фаза; г, д — венозная фаза, е — паренхиматозная фаза

Fig. 1. The presented computer tomograms in the axial and coronary planes visualize formations in both adrenal glands with clear even contours, accumulating a contrast agent, heterogeneous structure due to the presence of sections of the hypointense signal and calcinates: а, б — the native phase of the study; в — arterial phase; г, д — venous phase, е — parenchymal phase

была выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -MIBG), достоверных данных за накопление радиофармпрепарата в ткани опухоли не получено. При выполнении позитронно-эмиссионной томографии/КТ выявлено неоднородное накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) в образованиях обоих надпочечников.

Была проведена лапаротомия с туморадренал-нефруретерэктомией слева с сопутствующей биопсией образования правого надпочечника. В соответствии с гистологическим заключением морфологическая картина соответствовала лейомиоме.

После оперативного вмешательства выполнена МРТ органов брюшной полости, при которой визуализировалось образование в правом надпочечнике с четкими ровными контурами, неоднородным сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ), не ограничивающее диффузию, накапливающее контрастный препарат (рис. 2).

Обсуждение

При обнаружении подобных образований в надпочечниках у детей дифференциальный диагноз проводится между нейробластомой (НБ), ганглионевромой, феохромоцитомой, инфекционным поражением (туберкулез, гистоплазмоз) и кровоизлиянием в надпочечник с кальцификацией. В данном случае ввиду возраста пациента и нормального уровня в крови нейронспецифической енолазы диагноз НБ был исключен. Видимые признаки инфекции отсутствовали, не было воспалительных изменений в легочной ткани, лабораторные признаки инфекционных агентов также не были выявлены — это позволило исключить из дифференциального ряда инфекционное поражение надпочечников.

НБ и ганглионеврома входят в группу опухолей, происходящих из клеток первичного нервного гребня, которые являются предшественниками сим-

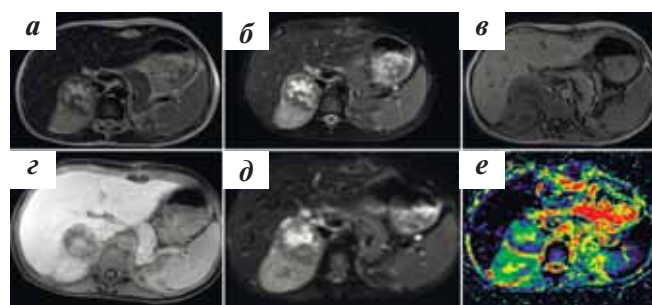


Рис. 2. На представленных магнитно-резонансных томограммах в правом надпочечнике визуализируется объемное гетерогенное кистозно-солидное образование с четкими ровными контурами, не ограничивающее диффузию, накапливающее контрастный препарат: а — T2-ВИ; б — T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; в — T1-ВИ; г — T1-ВИ с использованием контрастного усиления; д — диффузно-взвешенное изображение; е — карта измеряемого коэффициента диффузии

Fig. 2. The presented magnetic resonance tomograms in the right adrenal gland visualize a volumetric heterogeneous cystic-solid formation with clear even contours, not limiting diffusion, accumulating a contrast agent: а — T2-WI; б — T2-WI with suppression of the signal from adipose tissue; в — T1-WI; г — T1-WI with contrast enhancement; д — diffuse-weighted image; е — map of the measured diffusion coefficient

патической нервной системы [6]. НБ — менее дифференцированная, более агрессивная злокачественная опухоль, которая встречается в первом 5-летии жизни, — до 90 % пациентов в возрасте младше 5 лет, пик заболеваемости приходится на период 2–3 года. Ганглионеврома представляет собой опухоль с более высокой степенью дифференцировки клеток, которая встречается в подростковом и взрослом возрасте [7]. Билатеральное поражение надпочечников встречается редко [8]. На компьютерных томограммах опухоль выглядит как большое гетерогенное образование, с некрозами, кровоизлияниями, участками кальцификации различных размеров и форм, которые, по разным данным, могут встречаться вплоть до 85 % всех случаев [9].

Феохромоцитомы — это редкие катехоламин-секретирующие опухоли, около 90 % которых развиваются в тканях надпочечников [10]. Примерно 10 % всех феохромоцитом встречаются в детском возрасте [11]. У детей с данной патологией синхронное билатеральное поражение надпочечников наблюдается в 20 % случаев [12]. При визуализации на КТ данные образования будут выглядеть как однородные (если имеют небольшой размер) или гетерогенные образования, содержащие участки жира, кистозной трансформации, кровоизлияний, некрозов. Кальцификация образования присутствует практически у 30 % пациентов [13].

Лейомиома является достаточно редкой доброкачественной опухолью, развивающейся из гладкомышечных клеток. Локализация образования, как в представленном случае, в обоих надпочечниках — крайне редка. В литературе описано не более 20 случаев постановки подобного диагноза [2]. В различных статьях на данный момент нами было найдено 6 педиатрических случаев лейомиом надпочечников, 3 из которых имели билатеральный характер [14–19].

Лейомиомы надпочечников встречаются при иммуносупрессиях, таких как синдром приобретенного иммунодефицита, пересадка органов или химиотерапия. Отмечена связь с вирусом Эпштейна–Барр [5, 20]. Предполагается, что измененный иммунный ответ объясняет увеличение распространенности опухолей мягких тканей при иммунодефицитах [19]. При визуализации лейомиомы выглядят как объемные гетерогенные образования, которые могут содержать участки кистозной или жировой перестройки, участки кровоизлияния, некрозы [21]. Случаи кальцинации единичны и являются очень редкими для данной опухоли [22].

Наиболее частым инфекционным агентом, способным вызвать поражение надпочечников, является *M. tuberculosis*. Поражение может быть изолированным, что встречается крайне редко (около 3 % наблюдений) [23]. При раннем гематогенном распространении возникает неизолитированный туберкулез надпочечников, который может встречаться у 6 % пациентов [24]. Чаше всего в процесс вовлекаются оба надпочечника, однако их вовлечение всегда неравномерно. На КТ в начале развития заболевания мы увидим увеличенные надпочечники, возможно, с участками гиперденсивного казеозного некроза. При хроническом течении заболевания в данных увеличенных в размере надпочечниках будут образовываться кальцинаты, возникнет неровность контура [25].

Заключение

Таким образом, данный случай показывает, что при обнаружении у пациента образования в одном или обоих надпочечниках, помимо НБ, ганглионевромы, феохромоцитомы, инфекционного поражения и кровоизлияния, не следует забывать включать в дифференциальный ряд такую редкую патологию, как лейомиома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ho Y.H., Yap W.M., Chuah K.L. Solitary fibrous tumor of the adrenal gland with unusual immunophenotype: a potential diagnostic problem and a brief review of endocrine organ solitary fibrous tumor. *Endocr Pathol* 2010;21(2):125–9. doi: 10.1007/s12022-010-9113-z.
2. Corti M., Carolis L.D., Véliz L., Campitelli A., Haab G.A. Adrenal Leiomyoma: A Rare Tumor Presented as an Incidentaloma in a Patient with AIDS. *Mathews J HIV AIDS* 2016;1(1):006.
3. Lin J., Wasco M.J., Korobkin M., Doherty G., Giordano T.J. Leiomyoma of the adrenal gland presenting as a non-functioning adrenal incidentaloma: case report and review of the literature. *Endocr Pathol* 2007;18(4):239–43. doi: 10.1007/s12022-008-9013-7.
4. Lack E. Smooth muscle neoplasms. *AFIP Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Adrenal Glands and Extraadrenal Paraganglia. Fourth Series. Fascicle*, 2007.
5. Huei T.J., Lip H.T.C., Rahman M., Arulanantham S. Large adrenal leiomyoma presented as adrenal incidentaloma in an AIDS patient: a rare entity. *Med J Malaysia* 2017;72(1):65–7. PMID: 28255146.
6. Rha S.E., Byun J.Y., Jung S.E., Chun H.J., Lee H.G., Lee J.M. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2003;23(1):29–43. doi: 10.1148/rg.231025050.
7. Lonergan G.J., Schwab C.M., Suarez E.S., Carlson C.L. From the archives of the AFIP: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22(4):911–34. doi: 10.1148/radiographics.22.4.g02j115911.
8. Pagès P.M., Dufour C., Fasola S., Michon J., Boutard P., Gentet J.C., Hartmann O. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):196–202. doi: 10.1002/pbc.21765.
9. Papaioannou G., McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005;5(1):116–27. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104.
10. Blake M.A., Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., Sweeney A.T., Mueller P.R., Boland G.W. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics* 2004;Suppl 1:S87–99. doi: 10.1148/rg.24si045506.
11. Sarathi V. Characteristics of Pediatric Pheochromocytoma/paraganglioma. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(3):470–4. doi: 10.4103/ijem.IJEM_558_16.
12. Prabhu M., Joseph T.T., Shetty N., Chaudhuri S. Saudi J Anaesth 2013;7(2):197–9. doi: 10.4103/1658-354X.114051.
13. Johnson P.T., Horton K.M., Fishman E.K. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2009;29(5):1333–51. doi: 10.1148/rg.295095027.
14. Mouchet F., Ninane J., Gosseye S., Verellen C., Bonnier C., Evrard P., Cornu G. Leiomyoma of the suprarenal gland in a child with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8(3):235–41. doi: 10.3109/08880019109033457.
15. Jimenez-Heffernan J.A., Hardisson D., Palacios J., Garcia-Viera M., Gamallo C., Nistal M. Adrenal gland leiomyoma in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15(6):923–9. doi: 10.3109/15513819509027028.
16. Demirel Ş., Erk O., Akkaya V., Tunaci A., Tanakol R., Terzioğlu T., Şenkal Ö. Multiple vascular leiomyomas involving bilateral adrenal glands, spleen, and epicardium, associated with bilateral testicular microlithiasis and empty sella turcica. *J Pediatr Surg* 1997;32(9):1365–7. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90324-9.
17. Rosenfeld D.L., Girgis W.S., Underberg-Davis S.J. Bilateral smooth-muscle tumors of the adrenals in a child with AIDS. *Pediatr Radiol* 1999;29(5):376–8. doi: 10.1007/s002470050611.
18. Chura J.C., Truskinovsky A.M., Judson P.L., Johnson L., Geller M.A., Downs L.S. Jr. Positron emission tomography and leiomyomas: clinicopathologic analysis of 3 cases of PET scan-positive leiomyomas and literature review. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):247–52. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.024.
19. Parelkar S.V., Sampat N.P., Sanghvi B.V., Joshi P.B., Sahoo S.K., Patel J.L., Oak S.N. Case report of bilateral adrenal leiomyoma with review of literature. *Pediatr Surg Int* 2013;29(6):655–8. doi: 10.1007/s00383-013-3264-1.
20. Monforte-Muñoz H., Kapoor N., Saavedra J.A. Epstein-Barr virus-associated leiomyomatosis and posttransplant lymphoproliferative disorder in a child with severe combined immunodeficiency: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6(5):449–57. doi: 10.1007/s10024-003-8096-x.
21. Arleo E.K., Schwartz P.E., Hui P., McCarthy S. Review of leiomyoma variants. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(4):912–21. doi: 10.2214/AJR.14.13946.
22. Kumar S., Nanjappa B., Agrawal P., Pushkarna A. Large bilateral adrenal leiomyomas presenting as calcified adrenal masses: a rare case report. *Korean J Urol* 2014;55(5):363–6. doi: 10.4111/kju.2014.55.5.363.
23. Alvarez S., McCabe W.R. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(1):25–55. PMID: 6419006.
24. Lam K.Y., Lo C.Y. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(5):633–9. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01266.x.
25. Vinnard C., Blumberg E.A. Endocrine and Metabolic Aspects of Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0035-2016.

Статья поступила в редакцию: 14.02.2019. Принята в печать: 25.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 14.02.2019. Accepted for publication: 25.04.2019.

**Уважаемые коллеги!**

В этом номере журнала мы продолжаем публикацию цикла статей о работе с цитостатиками. Предлагаю вашему вниманию раздел на тему «Стандартная процедура проверки назначений противоопухолевых или иммунобиологических препаратов».

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

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-97>



Стандартная процедура проверки назначений 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

Standard test procedure for prescribing antitumor 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 стандартной процедуре проверки назначений противоопухолевых или иммунобиологических препаратов.

Все материалы представлены с описанием шагов, действий и ответственных за них сотрудников.

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

Стандартная процедура проверки назначений противоопухолевых или иммунобиологических препаратов

При проверке назначений противоопухолевых или иммунобиологических препаратов медицинская сестра должна:

1. Идентифицировать пациента и суточный лист врачебных назначений.

2. Проговорить с лечащим врачом назначение:

- название препарата написано полностью без аббревиатуры;

- указаны доза, способ введения, скорость введения, растворитель и объем растворителя, время введения (начало и окончание);

- назначение при необходимости премедикации или гидратации.

3. Проверить подпись врача.

4. Если медикамент уже приготовлен, необходимо проверить (медицинская сестра и врач) его соответствие назначению по следующим критериям:

- имя пациента;
- дата назначения;
- название лекарственного препарата;
- точность дозы;
- способ введения.

5. Документировать проведенную проверку записью в журнале назначений противоопухолевых или иммунобиологических препаратов.

6. Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подтверждено подписью и датировано.

7. Изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. В истории болезни должна быть запрототолирована причина изменения.

Проверка назначений всех противоопухолевых или иммунобиологических препаратов — обязательное мероприятие в любом отделении больницы. Все сотрудники (врачи, медицинские сестры) должны работать в команде для обеспечения надежности и безопасности проведения лечения.

Валентин Иванович Лебедев

В ноябре 2019 г. в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России прошла научная конференция, посвященная памяти академика Льва Абрамовича Дурнова — основателя отечественной детской онкологии. На этом мероприятии присутствовал его друг и соратник — выдающийся детский хирург, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор Валентин Иванович Лебедев. В 1962 г. они вместе создали первое в нашей стране отделение детской онкологии на базе хирургического отделения Морозовской больницы (руководитель — Л.А. Дурнов). Вместе со Львом Абрамовичем Дурновым Валентин Иванович стоял у истоков нового направления — хирургии онкологических заболеваний у детей. Он является ведущим специалистом в области детской онкологии, блестящим врачом-хирургом, проводившим наиболее

сложные вмешательства у детей с опухолями различной локализации. Особое внимание он уделял проблемам разработки оперативного лечения и оперативных доступов при основных злокачественных опухолях у детей: нефробластомах, нейробластомах, мягкотканых опухолях. С его непосредственным участием разработана методика оперативного лечения двусторонней нефробластомы, определена тактика хирургического лечения гепатобластомы у детей, органосохраняющих операций при опухолях брюшной полости. Диапазон его научных интересов в детской онкологии был многогранен. Он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нейрогенные опухоли забрюшинного пространства у детей» (1972 г.) и докторскую диссертацию на тему «Лечение нефробластомы» (1986 г.). Его ученики продолжают развитие детской онкологии в различных регионах нашей страны и странах СНГ.



*На научной конференции, посвященной памяти академика
Льва Абрамовича Дурнова*

*At a scientific conference dedicated to the memory of academician
Lev Abramovich Durnov*

Научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова»

15 ноября 2019 г. на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина состоялся Научно-практический исторический семинар «Чтения в детской онкологии. На пути к 90-летию Л.А. Дурнова». Семинар был организован НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Национальным обществом детских гематологов и онкологов и Российским обществом детских онкологов.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области онкологии, детской онкологии и гематологии: А.Г. Румянцев, И.С. Стилиди, С.Р. Варфоломеева, В.Г. Поляков. Состоялись лекции по основным направлениям детской онкологии-гематологии. Акцент был сделан не только на диагностике и лечении, но и реабилитации, организации образовательных технологий и других вопросах мультидисциплинарного подхода.

В рамках Семинара была вручена ежегодная премия ученым в области детской онкологии «Дарящим надежду. Премия Л.А. Дурнова», призовой фонд составил 50 тыс. рублей. На премию претендовали 6 участников, победителем стал врач-детский онколог НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Г.Б. Сагоян. Название его научной работы: «Врожденная инфантильная фибросаркома мягких тканей грудной стенки слева (описание клинического случая и обзор литературы)».

Первый медицинский канал осуществлял онлайн-трансляцию этого мероприятия.



Организаторы и участники научных чтений
Organizers and participants of scientific readings

НОДГО @ онлайн

Запись Семинара размещена на сайте 1med.tv и на YouTube-канале НОДГО

Обществу больных гемофилией г. Москвы – 30 лет

В Москве 11 сентября 2019 г. состоялось торжественное собрание, посвященное знаменательному событию — 30-летию со дня основания московского «Общества больных гемофилией» (ОБГ). ОБГ было основано группой энтузиастов в 1989 г. Основными его задачами являются объединение усилий больных и врачей в отстаивании интересов пациентов с наследственными и приобретенными коагулопатиями, борьба за повышение качества диагностики, лечения и реабилитации больных. ОБГ проделана огромная работа — от помощи конкретному пациенту и его семье до участия в разработке и последующей реализации федеральных программ в области лечения и реабилитации больных гемофилией, организации и проведении семинаров и конференций, подготовки информационных материалов, плодотворного сотрудничества с Всероссийским обществом гемофилии. За время существования общества число его членов превысило 900 человек.

На торжественном собрании с докладами выступили ведущие специалисты по данному направлению.

Все выступавшие пожелали ОБГ г. Москвы дальнейшего развития, успехов во всех начинаниях и свершениях, новых и эффективных форм работы в благородном деле объединения и сплочения больных гемофилией.



Выступление президента ОБГ Ю.А. Жулева

Speech by the President of the Society of Hemophilia Patients Yu.A. Zhuleva

VI Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа

В поселке Репино под Санкт-Петербургом 14–15 сентября 2019 г. состоялась VI Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа (СЗФО). В конференции приняли участие главные гематологи областей СЗФО, врачи, специалисты по клинической лабораторной диагностике, научные сотрудники научно-исследовательских институтов,

профессора и доценты нескольких вузов, всего более 150 специалистов.

В рамках мероприятия выступили лидеры в изучении данного вопроса — Н.И. Зозуля, В.М. Чернов, В.Н. Константинова, Т.А. Андреева, Ю.А. Жулев, И.В. Маркова, Л.П. Папаян, Т.Ю. Полянская, В.Е. Солдатенков и др.

IV Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей

IV Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей была организована совместными усилиями НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО 29–30 ноября 2019 г. Школа состоялась на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при поддержке фонда «Наука — детям».

Школа проводится уже 4-й год, в этом году в ее работе приняли участие 123 специалиста из 28 регионов Российской Федерации и Республики Беларусь, а также 4 международных эксперта.

Первый день Школы был посвящен нейробластоме группы низкого и промежуточного риска, обсуждались вопросы ведения и курации жизнеугрожающих состояний у этих пациентов. Основными спикерами стали международные эксперты в области лечения нейробластомы Т. Симон (Кельн, Германия), Б. Херо (Кельн, Германия).

Во 2-й день Школы обсуждался вопрос лечения детей с нефробластомой. В этот день основными спикерами стали международные эксперты

в области лечения опухолей почек: Н. Граф (Саарланд, Германия), который является соруководителем международного протокола по лечению опухолей почек SIOP-RTSG-2016 UMBRELLA, а также Я. Годзински (Варшава, Польша).

В рамках Школы прошла конференция группы, в которой состоят родители детей с диагнозом «нейробластома», где также присутствовали международные эксперты.



Участники Школы
Participants of the School

Семинары «Дальние регионы»

В сентябре–декабре 2019 г. состоялись следующие семинары по программе «Дальние регионы» в субъектах РФ:

– 26–27 сентября — г. Рязань (совместно с V Межрегиональной конференцией «Диагностика и лечение анемий в XXI веке»);

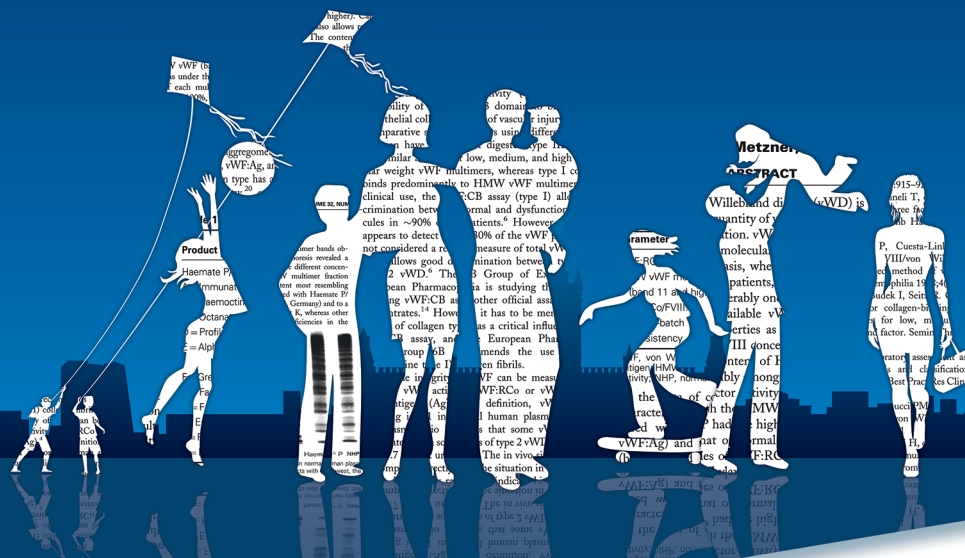
– 15–16 октября — г. Пермь;
– 4–5 декабря — г. Краснодар.

Все семинары прошли с большим успехом. В мероприятиях приняли участие более 300 специалистов (врачи-педиатры, онкологи и гематологи, хирурги и др.). Семинары были аккредитованы в системе непрерывного медицинского образования.

Для заместительной терапии комплексом фактора Виллебранда и фактора VIII

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- **Высокое содержание высокомолекулярных мультимеров vWF: 84%¹**
- **Высокая эффективность терапии: 95-100% при всех типах БВ³**
- **Высокая концентрация vWF: соотношение vWF:FVIII составляет 2,4:1²**
- **Высокие показатели безопасности применения:**
ни одного подтвержденного случая передачи вирусов или прионов⁴
- **Долгосрочная профилактика БВ препаратом Гемате® П**
является оправданной у большинства пациентов^{*,5,6}
- **Индукция иммунной толерантности препаратом Гемате® П успешна:**
 - у 73% пациентов с гемофилией А с плохими прогностическими признаками⁷
 - у 100% пациентов с гемофилией А с хорошими прогностическими признаками⁷



vWF – фактор Виллебранда
FVIII – фактор свертывания крови VIII

*с БВ Типа 3 и у части пациентов с другими типами БВ

ГЕМАТЕ® П демонстрирует результат: пациент за пациентом, десятилетие за десятилетием

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П

Международное непатентованное или группировочное наименование: фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Действующие вещества

Фактор свертывания крови VIII	200-300 (250) ME	400-600 (500) ME	810-1200 (1000) ME
Фактор Виллебранда	360-840 (600) ME	720-1680 (1200) ME	1440-3360 (2400) ME

Показания к применению. Профилактика и лечение кровотечений, а также кровоотпоры во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинем неэффективна или противопоказана. Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный

дефицит фактора свертывания крови VIII). Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII. **Форма выпуска.** Леофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250 ME + 600 ME, 500 ME + 1200 ME или 1000 ME + 2400 ME. По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя с фильтром («Mix2Vial™ 20/20») с инструкцией по применению в картонную пачку. Дополнительно прилагается комплект для внутривенного введения препарата. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

Список литературы: 1. Budde U, Metzner HJ, Muller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment on patients with von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(6):626-635. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гемате® П. Регистрационный номер: ЛП-000596. 3. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/ von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):224-230. 4. Miesbach W, Krekler S, Wolf Z, Seiffert E. Clinical use of Haemate® P in von Willebrand disease: A 25-year retrospective observational study. *Thrombosis Research* 2015;135:479-484. 5. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/ von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):224-230. 6. Berntorp E. Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:621-625. 7. Ettingshausen C.E., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate® P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20: 333-339.



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

- Первый биоаналог имиглюцеразы^{1,2}
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше²
- Высокая безопасность при длительном применении²
- Улучшение качества жизни пациентов²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. Фармакодинамика. Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует глюкозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинические значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющим один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаще других могут отмечаться (от ≥1/100 до <1/10): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от ≥1/10000 до <1/1000) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**³

1. Фитильев С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология. 2019; 14(4): 73-83; 2. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавычак Р.Б. и др. Оценка эффективности и безопасности применения биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) для лечения болезни Гоше. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1); 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим®, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

