



Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 7
Vol.
№ **2**
2020
Издается 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

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



ПОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ, ОБОРУДОВАНИЯ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ПО ВСЕЙ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ



2001
ГОД СОЗДАНИЯ



№ 3
В РЕЙТИНГЕ
ПОСТАВЩИКОВ НА
БЮДЖЕТНОМ РЫНКЕ*



85
СУБЪЕКТОВ РФ



10 500
ПЛОЩАДЬ СКЛАДА



GSP/GDP
ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА



www.irwin2.ru



+7 (495) 800-77-87



БЦ «Ньютон Плаза»
Россия, 115230, г. Москва,
1-й Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1

ВХОДИТ В ГК «ФАРМЭКО»



фармэко

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

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

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

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

ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал



Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

НОДГО

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, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей 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, 2020

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.
2020. Том 7. № 2. 1–144.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 7
№ 2
2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биофизики и системной биологии и лабораторией биофизики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

Володин Николай Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, 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 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, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, 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, академик РАН, д.м.н., профессор, 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тутельян Алексей Викторович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, 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 Понтер, 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)

Родригез-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.

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal



Russian Journal of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

NSPHO

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, Head of the Department of Embryonic Tumors Research 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, 2020

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

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

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

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

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

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2020. Vol. 7. № 2. 1–144.

Subscription index in the “Russian Press”
catalogue – 93505

Printed in JSC “Graphica”
Circulation: 3,000 copies

Vol. 7
№ 2
2020

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, 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., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), 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 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., Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 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., Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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)



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 клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих 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 <1/10000) 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, rv@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 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 биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1):8-23; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим®, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



Generium
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru



Celsite®

Инфузионные порт-системы — надежный и безопасный центральный венозный доступ для проведения лекарственной противоопухолевой терапии у детей

- Одно устройство на весь период лечения
- Возможна амбулаторная терапия
- Полная клиническая безопасность
- Удобство и комфорт, улучшение качества жизни пациента



Порт-системы Celsite® незаменимы при:

- химиотерапии
- антибиотикотерапии
- парентеральном питании
- введении препаратов крови и кровезаменителей
- заборе крови



FarmaMondo

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

100+

ЛЕТ ОПЫТА

70+

СТРАН

3000+

ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

ФАРМАМОНДО – швейцарский глобальный поставщик медицинских услуг. Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в тесном сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей

SWITZERLAND
Corporate Head Quarters
Piazza Indipendenza 3b, Chiasso, Switzerland.
Tel. +41 91 6976370 | Fax +41 91 6976399

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
ООО ФАРМАМОНДО
115114, Москва, ул. Дербеневская, 11
Тел: +7 495 098 01 88

По вопросам качества, нежелательных явлений и фармаконадзора: ru.safety@farmamondo.ch
По иным вопросам: ru.info@farmamondo.ch, russia@farmamondo.com

ООО «АЛЕКСМЕД» В ОНКОЛОГИИ

Официальный дистрибьютор ведущих российских и зарубежных производителей на территории РФ и стран СНГ

- Раневые покрытия
- Антисептики
- Энтеральное питание
- Лекарственные средства
и изделия медицинского назначения
- Эндоэкспандеры (латексные и силиконовые)
- Медицинское оборудование
и инструменты (флюидизирующие кровати,
пульсовак, системы очистки воздуха и др.)



ООО «АЛЕКСМЕД»

105523, г. Москва, Щелковское шоссе, д. 100, корп. 1, оф. 4021

Тел.: +7 (495) 259-61-30, +7 (985) 013-30-32,

+7 (929) 622-55-42

www.combustiolog.ru

www.combustiolog.info

Нувик

СИМОКТОКОГ альфа



- **Первый и единственный** в России¹ рекомбинантный фактор свертывания крови VIII **4-го поколения**², полученный из клеточной линии **человека**
- Период полувыведения у взрослых пациентов **17 ч**³
- **Ни одного случая** развития **ингибиторов** у ранее леченых пациентов⁴
- Может применяться **у всех возрастных групп**⁵

Представительство в России: Представительство АО Октафарма Нордик АБ, Швеция
119002 Москва, Денежный пер., 11, стр. 1
Тел.: +7 (495) 785 45 55, факс: +7 (495) 785 45 58, www.octapharma.ru

Перед назначением препарата Нувик, пожалуйста, ознакомьтесь с действующей версией подробной инструкции по медицинскому применению, утвержденной в РФ

1. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 2. Меморандум FDA (STN 125555\0), 9 октября 2014 г. 3. T. Lissitchkov, et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-d rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. <https://doi.org/10.1111/hae.13251>. 4. Данные опубликованных клинических исследований Clinical study report GENA-01, 15 February 2013, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, NCT00989196, Clinical study report GENA-03, 15 February 2013, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, ISRCTN71212110, Clinical study report GENA-08, 19 July 2012, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, NCT01125813, Clinical study report GENA-09, 14 December 2010, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, ISRCTN87293301, Clinical study report GENA-04, 22 March 2012, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, ISRCTN90038418. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Нувик.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ 14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.Н. Тупицын
Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей 15

Е.Б. Мачнева, Е.А. Пристанскова, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, В.В. Константинова, А.Е. Буря, О.Л. Благодирова, Ю.А. Николаева, О.А. Филина, Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов, С.С. Вахлярская, И.В. Кондратенко, Е.В. Скоробогатова
Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице 23

А.В. Лянгузов, С.Л. Калинина, О.Ю. Сергунина, С.В. Игнатъев, О.М. Целоусова, Е.А. Васкина, И.П. Татаурова
Применение полностью имплантируемых венозных порт-систем у детей в гематологической клинике 35

Г.Б. Мовсисян, А.Н. Сурков, Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов
Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации 42

Н.И. Зозуля, В.В. Вдовин, П.В. Свиринов, Т.А. Андреева, Е.Э. Шиллер, Н.И. Коняшина, И.А. Лавриченко, О.Э. Залепухина, Н.И. Климова, В.Н. Константинова, О.А. Крашенинникова, В.Ю. Петров, Ф.Г. Перина, Н.С. Осмульская, А.В. Миронова, Н.А. Попова
Результаты проспективного наблюдения по применению концентрата фактора свертывания крови VIII (Октанат®) для индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А 54

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.М. Сулейманова, Д.Ю. Качанов, Е.Н. Имянитов, В.Ю. Роцин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева
Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы 64

Н.Г. Степанян, Н.В. Сидорова, М.В. Рубанская, Н.Н. Тупицын, Н.В. Матинян, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева
Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы 78

А.В. Банколе, Е.А. Черняк
Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы) 86

СОДЕРЖАНИЕ

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

- Е.Б. Мачнева, В.Ю. Панарина, Т.З. Алиев, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Н.Г. Степанян, Ю.В. Скворцова, Н.В. Сидорова, Е.А. Османов, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева*
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики 94
- Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, Т.С. Бельшева*
Возможности обработки поражения кожи при реакции «трансплантат против хозяина» с использованием системы санации раны Pulsavac Plus 112

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Ю.К. Тошина, Ю.В. Диникина, А.С. Егоров, А.Ю. Смирнова, М.Б. Белогурова*
Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай 115
- Р.И. Изможерова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, Е.М. Сенчуров, А.И. Осипов, С.А. Сарычев, А.Г. Трофимова, Н.Д. Фасеева, Е.А. Михайлова, К.М. Борокишинова*
Проблема терапии анефрированных пациентов с опухолью Вильмса 120
- Т.В. Юхта, И.В. Казанцев, О.Г. Желудкова, Ю.В. Кушель, Д.А. Звягинцева, А.Г. Геворгян, П.С. Толкунова, А.В. Козлов, И.Ю. Николаев, Е.В. Морозова, Ю.А. Пунанов, М.В. Рыжова, И.Н. Пронин, Т.Н. Панина, Т.Ю. Скворцова, Е.Л. Слобина, Е.В. Хохлова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев*
Псевдопрогрессия у пациентки с рецидивом медуллобластомы после высокодозной полихимиотерапии и лучевой терапии. Клиническое наблюдение и обзор литературы 126
- А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, О.В. Голубева, И.А. Левашов, С.Н. Михайлова, В.А. Яровая, В.Г. Поляков*
Ретинобластома: история одного пациента 134

НАША ИСТОРИЯ

- Памяти профессора Бориса Владимировича Афанасьева 140

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- Всемирный день борьбы с детскими онкологическими заболеваниями 143
- «Детская среда» отвечает на вопросы в детской онкологии-гематологии 143
- На Первом медицинском канале продолжают образовательные телесеминары по детской онкологии-гематологии 143

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 144

CONTENTS

FROM EDITION 14

ORIGINAL STUDIES

M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, N.N. Tupitsyn
Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia 15

E.B. Machneva, E.A. Pristanskova, L.V. Olkhova, A.V. Mezentseva, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, O.L. Blagonravova, Yu.A. Nikolaeva, O.A. Filina, N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov, S.S. Vakhlyarskaya, I.V. Kondratenko, E.V. Skorobogatova
Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease at the Russian Children's Clinical Hospital 23

A.V. Lyanguzov, S.L. Kalinina, O.Yu. Sergunina, S.V. Ignatyev, O.M. Tselousova, E.A. Vaskina, I.P. Tataurova
Use of totally implantable venous port systems in children hematology clinic 35

G.B. Movsisyan, A.N. Surkov, L.S. Namazova-Baranova, K.V. Savostyanov
Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation 42

N.I. Zozulya, V.V. Vdovin, P.V. Svirin, T.A. Andreeva, E.E. Shiller, N.I. Konyashina, I.A. Lavrichenko, O.E. Zalepukhina, N.I. Klimova, V.N. Konstantinova, O.A. Krashennikova, V.Yu. Petrov, F.G. Perina, N.S. Osmulskaya, A.V. Mironova, N.A. Popova
Results of a prospective observation on the use of a coagulation factor concentrate VIII concentrate (Octanate®) for the induction of immunological tolerance in patients with an inhibitory form of hemophilia A 54

LITERATURE REVIEWS

A.M. Suleymanova, D.Yu. Kachanov, E.N. Imyanitov, V.Yu. Roshchin, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva
Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review 64

N.G. Stepanyan, N.V. Sidorova, M.V. Rubanskaya, N.N. Tupitsyn, N.V. Matinyan, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva
Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: literature review 78

A.V. Bankole, E.A. Chernyak
Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review) 86

CONTENTS

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

- E.B. Machneva, V.Yu. Panarina, T.Z. Aliev, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, N.G. Stepanyan, Yu.V. Skvortsova, N.V. Sidorova, E.A. Osmanov, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*
Chronic “graft versus host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice 94
- T.Z. Aliev, K.I. Kirgizov, T.S. Belysheva*
Possibilities of treating skin lesions in the graft versus host disease using the Pulsavac Plus wound repair system 112

CLINICAL CASES

- Yu.K. Toshina, Yu.V. Dinikina, A.S. Egorov, A.Yu. Smirnova, M.B. Belogurova*
Secondary T-cell lymphoblastic lymphoma in a child after anticancer therapy for neuroblastoma: clinical case 115
- R.I. Izmozherova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, E.M. Senchurov, A.I. Osipov, S.A. Sarychev, A.G. Trofimova, N.D. Faseeva, E.A. Mikhailova, K.M. Borokshinova*
Treatment problem of anephric patients with Wilms tumor 120
- T.V. Yukhta, I.V. Kazantsev, O.G. Zheludkova, Yu.V. Kushel, D.A. Zvyagintseva, A.G. Gevorgyan, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, I.Yu. Nikolaev, E.V. Morozova, Yu.A. Punanov, M.V. Ryzhova, I.N. Pronin, T.N. Panina, T.Yu. Skvortsova, E.L. Slobina, E.V. Khokhlova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev*
Pseudoprogression in a patient with relapsed medulloblastoma after intensive chemotherapy and craniospinal irradiation. A clinical observation and literature review 126
- A.A. Yarovoy, T.L. Ushakova, O.V. Golubeva, I.A. Levashov, S.N. Mikhailova, V.A. Yarovaya, V.G. Polyakov*
Retinoblastoma: a patient’s story 134

OUR HISTORY

- In memory of Professor Boris Vladimirovich Afanasiev 140**

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

- World Children’s Cancer Day 143**
- “Children’s Wednesday” answers questions in pediatric oncology-hematology 143**
- Educational TV seminars on pediatric oncology-hematology continue at the First Medical Channel 143**

- INFORMATION FOR AUTHORS 144**

Памяти Б.В. Афанасьева



16 марта 2020 г. из Санкт-Петербурга пришла страшная новость — не стало Бориса Владимировича Афанасьева, выдающегося врача, директора Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Это стало непосильной утратой для всего врачебного сообщества России, стран СНГ и мира.

Для нас всех Борис Владимирович был лидером, учителем, другом. Под руководством профессора Б.В. Афанасьева выполнены тысячи трансплантаций стволовых клеток детям и взрослым, в том числе неродственников. Борисом Владимировичем были спасены тысячи человеческих жизней.

Борис Владимирович — Человек с большой буквы, тонкий интеллигент, уникальный специалист, большой профессионал своего дела.

Борис Владимирович, спасибо Вам за то, что нам довелось жить в одно время с Вами. Ваша жизнь, Борис Владимирович, будет продолжаться в тысячах спасенных Вами пациентов!

Все профессиональное сообщество детских онкологов и гематологов выражает глубокие соболезнования всем родным и близким Бориса Владимировича, а также его коллегам и друзьям. Светлая память!

Невосполнимость этой потери нам еще только предстоит осознать.

Редакция РЖДГО

Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Мери Алексеевна Шервашидзе shervashidze85@gmail.com

Актуальность. В настоящее время определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) является стандартным в оценке эффективности терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у взрослых и детей. Но если целесообразность исследования МОБ на этапе индукции сомнений не вызывает, то прогностическое значение МОБ в постиндукционном периоде является предметом научных дискуссий. В ряде исследований было показано, что МОБ-положительный статус после химиотерапии связан с плохим прогнозом, и повторное появление значимого уровня МОБ во время наблюдения позволяет рано идентифицировать возникающий рецидив и, следовательно, начать терапию при минимальном объеме опухолевой популяции клеток.

Цель исследования – определение прогностического влияния постиндукционного уровня МОБ на показатели общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у детей с В-линейным ОЛЛ, проходивших программное лечение в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с впервые установленным диагнозом В-линейный ОЛЛ. Средний возраст больных составлял 5,2 года (от 1 до 16 лет). Программная полихимиотерапия проводилась по протоколу ALL IC-BFM 2009. Оценка МОБ методом проточной цитометрии производилась на 15-й и 33-й дни индукционного курса, а также на 78-й день (начало консолидации) терапии.

Результаты. БСВ и БРВ оказались одинаковыми у больных при МОБ-положительном статусе на 78-й день лечения – 76,8 × 12,3 %. В случаях МОБ-негативного статуса – 96,2 × 2,6 % (p = 0,06). Детальная оценка МОБ позволила определить в группе высокого риска когорту больных с МОБ-негативным статусом на 78-й день терапии со 100 % ОВ (время наблюдения – 6 лет).

Выводы. Во всех группах риска пациенты с МОБ-негативным статусом характеризовались более высокими показателями выживаемости, что указывает на возможность проведения дополнительной стратификации по группам риска не только на этапе индукции, но и при проведении консолидирующего протокола терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, дети, лечение, группы риска

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):15–22.

Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia

M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, N.N. Tupitsyn

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. Currently, the assessment of the level of minimal residual disease (MRD) is the standard in evaluating the effectiveness of therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children. Although, the necessity to study MRD at the induction therapy is not in doubt, the prognostic value of MRD in the period after induction is the subject for scientific discussion. Several studies suggest that MRD-positive status after induction chemotherapy associated with poor prognosis, and the reappearance of significant level MRD during follow-up allows impending relapse to be identified and to begin appropriate therapy in low leukemic cells level.

Aim – to determine the prognostic value of post-induction MRD on overall (OS), relapse-free (RFS), and event-free (EFS) survival in children with B-precursor ALL who received program treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Materials and methods. The study included 73 pediatric patients with initial B-precursor ALL. The median age of the patients was 5.2 years (from 1 to 16 years). The treatment was according to the ALL IC-BFM 2009 protocol. MRD detected on day 15 and 33 of induction therapy, and day 78 of consolidation beginning. MRD level was determined by flow cytometry method.

Results. EFS and RFS were the same for patients with MRD-positive status on 78 day of treatment 76.8 ± 12.3 % and 96.2 ± 2.6 % for MRD-negative (p = 0.06). Detailed assessment of MRD revealed a cohort of high-risk patients with MRD-negative status on 78 day of therapy with 100 % OS (observation time – 6 years).

Conclusion. In all risk groups, patients with negative MRD status showed a better survival result, which indicates the possibility of additional stratification by risk groups not only at the induction, but also during a consolidating treatment protocol.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, children, treatment, risk group

For citation: Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(2):15–22.

Информация об авторах

М.А. Шервашидзе: научный сотрудник детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.Н. Тупицын: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nntca@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Information about the authors

M.A. Shervashidze: Researcher, Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

N.N. Tupitsyn: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Hematopoiesis Immunology, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nntca@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Вклад авторов

М.А. Шервашидзе: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, статистическая обработка данных, проведение корреляционного анализа, разработка дизайна статьи, составление резюме
Т.Т. Валиев: научное редактирование статьи, разработка дизайна статьи, написание статьи, концепция статьи, окончательное одобрение статьи
Н.Н. Тупицын: проведение иммунологического исследования костного мозга, оценка МОБ-статуса

Authors' contributions

M.A. Shervashidze: 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, statistical processing of data, correlation analysis, design of the article, composing a resume

T.T. Valiev: scientific edition of the article, design of the article, article writing, article conception, the final approval of the article

N.N. Tupitsyn: conducting immunological bone marrow studies, assessment of MRD status

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

Современные успехи терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются результатом разработки риск-адаптированной программной полихимиотерапии (ПХТ) и совершенствования сопроводительного лечения. Подобный подход позволяет получить многолетнюю общую выживаемость (ОВ) у 95,5–100 % больных группы стандартного риска, у 88,8 % – среднего и у 54,5–78,2 % высокого риска [1–3]. Одним из основных стратифицирующих критериев на прогностические группы риска является ответ больного на терапию. В современных протоколах лечения, разработанных группой ВФМ, оценка ответа проводится на 8, 15 и 33-й дни индукции. Для максимально точной оценки ответа на терапию используются высокочувствительные методы проточной цитофлуориметрии и полимеразной цепной реакции в сочетании с цитологической оценкой костного мозга [4, 5].

Определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) (популяции бластных клеток с аберрантным иммунофенотипом, находящихся за пределами чувствительности светооптического уровня оценки) во время индукции лечения является стандартом современной риск-адаптированной стратегии лечения ОЛЛ у взрослых пациентов и детей. Однако если в необходимости оценки МОБ на этапе индук-

ционного лечения сомнений не возникает, то вопрос оценки остаточной популяции опухолевых клеток на постиндукционном этапе – предмет дискуссии [6–8]. Во многих исследованиях уровень МОБ оценивается как прогностический на всех этапах протокола лечения. В большинстве клинических исследований В-линейных ОЛЛ у детей уровень МОБ используется как инструмент для определения интенсивности постиндукционной терапии [9, 10].

В ряде работ была продемонстрирована корреляция между МОБ-позитивным статусом после индукционной терапии и плохими отдаленными результатами, включая повышенный риск рецидивов и снижение ОВ, бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости [11–13]. Так, при Т-ОЛЛ у больных при сохранении МОБ-позитивного статуса на 42-й день терапии происходит статистически достоверное повышение частоты развития рецидива заболевания в течение последующих 4,5 мес, тогда как у пациентов с МОБ-негативным статусом в течение более чем 20 мес случаи рецидива не отмечались [14]. Группой UKALL 97/99 проводилось комбинированное исследование уровня МОБ в 367 образцах костного мозга детей с ОЛЛ в течение года терапии (конец индукции, начало консолидации, начало интенсификации и начало поддерживающей терапии). Порого-

вым считался уровень МОБ = 0,01 %, значения ниже этого порога оценивались как МОБ-негативные. Уровни МОБ > 0,01 % в конце индукции ($p = 0,207$), консолидации ($p = 0,019$) и на начало интенсификации ($p = 0,0104$) были ассоциированы с рецидивом заболевания. Кроме того, в течение первого года лечения было обнаружено, что пациенты с уровнем МОБ > 0,1 % в начале поддерживающей терапии ($p = 0,001$) также достоверно чаще рецидивируют [15].

Исследование COG показало, что уровень МОБ $\geq 0,01$ % на 12-й неделе лечения (этап консолидации) был связан с плохим ответом: пациенты с МОБ-позитивным статусом имели 5-летнюю БРВ 39 ± 7 % по сравнению с 79 ± 5 % при МОБ-негативном статусе ($p < 0,0001$) [16].

В исследовании испанской группы Pethema protocols были проанализированы 199 образцов костного мозга у детей с Т- и В-линейными ОЛЛ. МОБ-позитивный статус отмечен у 37 % пациентов на постиндукционном этапе лечения и у 20 % после завершения консолидации. Элиминация МОБ была медленнее у больных с Т-ОЛЛ и с В-линейным ОЛЛ группы высокого риска. Частота БСВ у пациентов с МОБ-позитивным статусом составила 79 %. Ни у одного из больных с МОБ-негативным статусом после индукции рецидивов не было [17].

В Пакистане исследователи показали, что несмотря на высокую частоту МОБ-позитивного статуса, значимой корреляции между постиндукционной МОБ и факторами риска не выявлено. Тем не менее уровень МОБ после консолидации существенно зависел от прогностической группы риска, возраста и статуса центральной нервной системы больного [18].

В рамках протокола GRAALL МОБ-негативный статус после индукции II и/или консолидации I (день 71 и неделя 16) коррелировал с показателями выживаемости более достоверно, чем инициальные факторы риска [19].

Современные исследования, посвященные определению прогностического значения МОБ-статуса в постиндукционном периоде терапии ОЛЛ, демонстрируют, что уровень МОБ является контекстно-зависимой переменной с разным прогностическим значением на каждом этапе программной ПХТ. Очень раннее достижение МОБ-негативного статуса ассоциировано с хорошим прогнозом, в то время как длительная персистенция МОБ связана с увеличением риска рецидива ОЛЛ. В настоящее время представляется целесообразным оценивать результаты постиндукционного уровня МОБ в сочетании с известными прогностическими факторами для выявления корреляционных закономерностей и дополнять существующие критерии групп риска [10, 20].

Материалы и методы

С октября 2010 г. по ноябрь 2019 г. в исследование были включены 73 пациента с впервые установленным диагнозом В-линейный ОЛЛ. Средний возраст пациентов составил 5,2 года (от 1 до 16 лет). Мальчи-

ков было 35 (47,9 %), девочек – 38 (52,1 %). Диагноз был установлен с помощью стандартного морфологического, цитохимического, цитогенетического исследований костного мозга и иммунофенотипирования методом проточной цитометрии. Всего за этот период по программе ALL IC-BFM 2009 были пролечены 117 пациентов с В-линейным ОЛЛ. В наше исследование включены больные, которым контроль уровня МОБ осуществлялся на 15-й, 33-й, а также на 78-й день терапии. У остальных 44 больных уровень МОБ оценивался только на этапе индукции на 15-й и 33-й дни.

Включение в исследование больных В-линейным ОЛЛ обусловлено наличием оптимальных иммунологических панелей для определения МОБ именно для В-линейного ОЛЛ. Т-клеточные лейкозы ввиду общей гетерогенности цитогенетической картины представляют большие сложности в адекватной оценке МОБ. Исследование уровня МОБ проводилось в соответствии со стандартизованными 8-цветными диагностическими протоколами европейского консорциума по проточной цитометрии EuroFlow [21]. В качестве основного критерия aberrантности опухолевых В-лимфоцитов оценивались антигены CD58 и CD38. Aberrантный иммунофенотип в отношении данного сочетания антигенов характеризовался гиперэкспрессией CD58 (CD58⁺⁺) и слабой экспрессией CD38 или ее отсутствием (CD38low/–). В случае отсутствия aberrантности по данному сочетанию антигенов были оценены дополнительные маркеры aberrантности: CD66c, CD13, CD33, CD9, CD81, CD123. Критерии aberrантности В-лимфоцитов для дальнейшего мониторинга МОБ были отобраны для каждого больного на этапе первичной диагностики. Каждый пунктат костного мозга при диагностике МОБ был охарактеризован морфологически и иммунологически. Подсчет миелограммы проводился двумя морфологами (по 250 клеток) на мазках костного мозга, окрашенных по методу Романовского–Гимзе.

Все больные получили индукционный курс терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009. Оценка МОБ проводилась на 15, 33 и 78-й дни лечения. МОБ-статус считался позитивным при выявлении остаточной популяции лейкоэмических клеток в количестве $\geq 0,01$ % среди миелокариоцитов; негативным – при $< 0,01$ %. Диапазон уровней МОБ в МОБ-позитивных образцах был от 0,01 до 42 %.

Стратификация пациентов на прогностические группы риска соответствовала критериями протокола ALL IC-BFM 2009.

Группа стандартного риска:

- менее 1×10^9 /л бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения, а также:
 - возраст от 1 года до 6 лет;
 - первичный лейкоцитоз $< 20 \times 10^9$ /л;
 - уровень МОБ на 15-й день $< 0,1$ % или ответ по костному мозгу M1/M2 на 15-й день;
 - отсутствие ответа по костному мозгу M2/M3 на 33-й день.

Должны быть соблюдены все критерии.

Группа высокого риска:

- группа среднего риска и уровень МОБ $\geq 10\%$ или ответ по костному мозгу М3 на 15-й день;
- группа стандартного риска и уровень МОБ $\geq 10\%$;
- более $1 \times 10^9/\text{л}$ бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения;
- ответ по костному мозгу М2/М3 на 33-й день лечения;
- транслокация t(9;22) (BCR/ABL) или t(4;11) (MLL/AF4);
- гиподиплоидия < 45 .

Достаточно одного из перечисленных критериев.

Группа среднего риска

Все больные, не вошедшие в группу стандартного или высокого риска.

Цитологические критерии ответа по костному мозгу:

- М1 – $< 5\%$ бластов в костном мозге;
- М2 – количество бластов в костном мозге $\geq 5 - < 25\%$;
- М3 – количество бластов в костном мозге $\geq 25\%$.

Статистическая оценка полученных непараметрических данных проводилась при помощи построения таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера для сравнения групп с малыми выборками. Разница в группах считалась достоверной при $p < 0,05$.

Оценка выживаемости осуществлялась при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проводилось по методу log-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при $p < 0,05$.

БРВ рассчитывалась от момента начала лечения до момента возникновения рецидива, БСВ – от начала лечения до возникновения события независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования ОЛЛ, смерть в ремиссии, рецидив) и ОВ – от начала лечения до смерти больного.

Результаты

Среди событий, отмеченных в рамках исследования в анализируемой группе из 73 больных, было 5 (6,8 %) случаев рецидива, из которых 1 (1,4 %) – очень ранний, 1 (1,4 %) – ранний и 3 (2,7 %) – поздних. Первично рефрактерное течение было у 1 (1,4 %) пациента с МОБ-положительным статусом и М3-ответом на протяжении всего лечения.

При оценке МОБ-статуса в ходе лечения на контрольных точках индукции и в постиндукционном периоде отмечена выраженная динамика в эрадикации опухолевого клона. Так, если на 15-й день только у 10 (13,7 %) из 73 больных был достигнут МОБ-негативный статус, то к 33-му дню терапии больных с МОБ-негативным статусом было уже 28 (38,4 %), а к 78-му дню – 53 (72,6 %) (рис. 1).

Оценивая корреляцию уровня первичного лейкоцитоза и МОБ-статуса на 78-й день терапии было показано, что достоверной связи между гиперлейко-

цитозом и достижением МОБ-негативного статуса не получено (табл. 1).

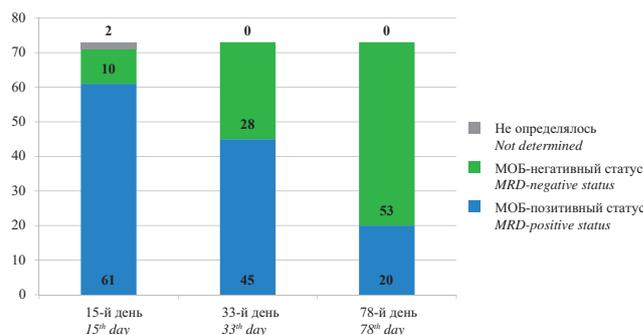


Рис. 1. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу на 15, 33 и 78-й дни терапии

Fig. 1. Distribution of ALL patients MRD-status at 15, 33 and 78 days of therapy

Таблица 1. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от инициального лейкоцитоза и МОБ-статуса на 78-й день терапии

Table 1. Distribution of ALL patients, depending on the initial leukocytosis and MRD status on 78 days of therapy

Лейкоцитоз Leukocytosis	МОБ-негативный статус MRD-negative status	МОБ-положительный статус MRD-positive status
$< 20 \times 10^9/\text{л}$	34 (68 %)	16 (32 %)
$\geq 20 \times 10^9/\text{л}$	19 (82,6 %)	4 (17,4 %)

Из 23 пациентов с гиперлейкоцитозом $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ 19 (82,6 %) достигли МОБ-негативного статуса к 78-му дню. У больных с инициальным уровнем лейкоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ в 34 (68 %) случаях получен МОБ-негативный статус. При проведении корреляционного анализа не выявлено корреляции между инициальным лейкоцитозом и уровнем МОБ на 78-й день терапии.

Всем больным на 33-й день терапии проводилась оценка достижения ими цитологической (костномозговой) ремиссии. По результатам анализа 70 (95,8 %) пациентов вышли в ремиссию, а 3 (4,2 %) больных ее не достигли. Из 70 пациентов с цитологической ремиссией МОБ-негативного статуса на 33-й день достигли 28 (40 %) больных, а 42 (60 %) сохраняли МОБ-положительный статус. Все пациенты, не вышедшие в ремиссию на 33-й день, имели МОБ-положительный статус. Из 70 больных, достигших ремиссии на 33-й день, 17 (24,3 %) пациентов сохраняли МОБ-положительный статус, а у 53 (75,7 %) отмечался МОБ-негативный статус на 78-й день терапии.

Гематологической ремиссии не было получено у 3 (4,2 %) больных, все – с МОБ-положительным статусом ($p = 0,01$). Двое больных из этой группы достигли гематологической ремиссии на 78-й день терапии.

При оценке корреляции между цитологическим ответом по костному мозгу и МОБ-статусом на 78-й день терапии оказалось, что большинство пациентов, достигших негативного уровня МОБ (47 (64,4 %)), имели М1-ответ, однако число больных с М2-ответом по МОБ-статусу отличалось несущественно. Единственный пациент с М3-ответом был МОБ-положительным (рис. 2).

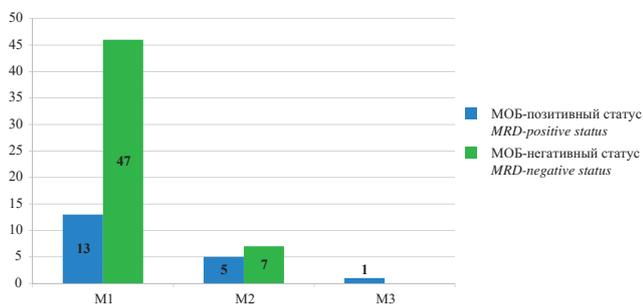


Рис. 2. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу и цитологическому ответу по костному мозгу на 78-й день терапии

Fig. 2. Distribution of ALL patients MRD-status and cytological response of bone marrow on day 78 of therapy

У пациентов с M2-ответом по костному мозгу и МОБ-негативным статусом идентифицированные бластные клетки отражали В-линейную регенерацию.

При оценке МОБ-статуса на 78-й день в соответствии с инициальной (до начала терапии) и окончательной (после 33-го дня индукции) группами риска оказалось, что у 5 больных, инициально стратифицированных в группу высокого риска, на 78-й день лечения МОБ-статус был негативным. В группе среднего риска у 11 (23,4 %) пациентов МОБ-статус был позитивным, а у 36 (76,6 %) — негативным. Из инициальной группы стандартного риска в 12 (57,1 %) случаях на 78-й день отмечен МОБ-негативный статус, а 9 (42,9 %) больных сохранили МОБ-позитивный статус (рис. 3).

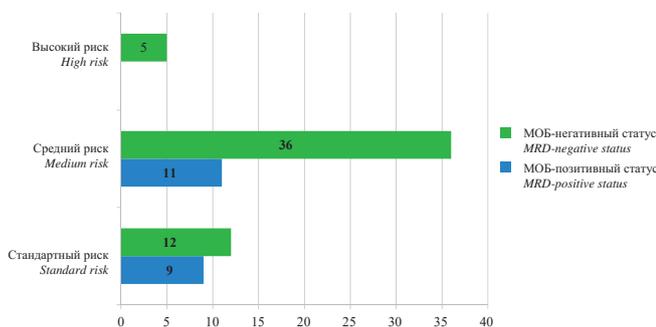


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ по инициальным группам риска и МОБ-статусу на 78-й день терапии ($p = 0,09$)

Fig. 3. Distribution of ALL patients at an initial risk groups and MRD status on 78 day of therapy ($p = 0,09$)

В зависимости от ответа по костному мозгу на 33-й день терапии (с учетом МОБ-статуса и М-ответа) проводилась рестратификация больных на группы риска в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2009. Для рестратифицированных пациентов разделение по МОБ-статусу на 78-й день выглядело следующим образом: в группу высокого риска вошли 15 больных, среди которых у 10 (66,7 %) на 78-й день МОБ-статус был негативным, а у 5 (33,3 %) — позитивным. Из группы среднего риска у 10 (22,2 %) больных МОБ-статус оказался позитивным, тогда как у большинства пациентов негативным — 35 (77,8 %). Из группы стандартного риска 8 (61,5 %) больных на 78-й день вышли в МОБ-негативный статус, а 5 (38,5 %) сохранили МОБ-позитивный статус (рис. 4).

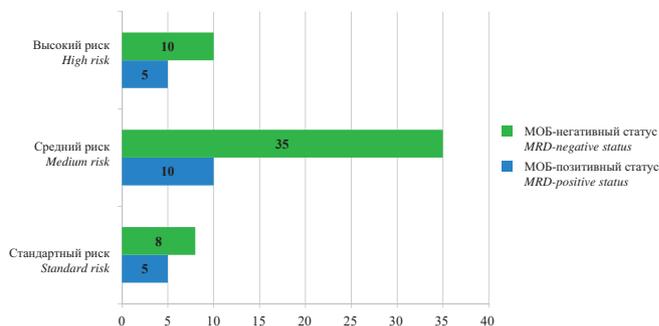


Рис. 4. Распределение больных ОЛЛ по рестратифицированным группам риска и МОБ-статусу на 78-й день терапии ($p = 0,4$)

Fig. 4. Distribution of ALL patients at re-stratification risk groups and MRD status on 78 day of therapy ($p = 0,4$)

Следует отметить, что все больные из группы стандартного риска живы без рецидива независимо от их МОБ-статуса к 78-му дню терапии, что указывает на необходимость комплексной оценки прогностических факторов для данной группы пациентов. Обращает на себя внимание, что у больных из группы высокого риска с МОБ-негативным статусом на 78-й день сохраняется ремиссия и по окончании всей программной терапии. Следовательно, МОБ-статус для группы высокого риска является одним из важнейших факторов прогноза.

При анализе ОВ всей группы больных ($n = 117$), которым проводилась терапия по протоколу ALL IC-BFM 2009 (независимо от контрольных точек оценки МОБ), 5-летняя БСВ составила $80 \pm 2,8 \%$, 5-летняя БРВ — $85,3 \pm 2,7 \%$, ОВ — $87 \pm 2,3 \%$. Показатели БСВ и БРВ в группе больных стандартного риска, которым проводилась оценка МОБ на 78-й день терапии, независимо от МОБ-статуса составили 100 %. Для группы среднего риска 5-летняя БСВ и БРВ у больных с МОБ-позитивным статусом к 78-му дню терапии были $62,5 \pm 15,2 \%$, у пациентов с МОБ-негативным статусом — $94,2 \pm 4,0 \%$. Среди больных группы высокого риска 5-летняя БСВ для МОБ-позитивного статуса составила $53,3 \pm 24,8 \%$, БРВ — $66,7 \pm 27,2 \%$, тогда как у пациентов с МОБ-негативным статусом БСВ и БРВ — 100 %; $p < 0,05$ (рис. 5–8).

Анализируя показатели ОВ, было установлено, что 5-летняя ОВ, независимо от МОБ-статуса (позитивного или негативного) на 78-й день терапии, для больных группы стандартного риска составила 100 %. Среди пациентов группы среднего риска 5-летняя ОВ при МОБ-позитивном статусе оказалась 100 %, а при МОБ-негативном — $93,7 \pm 4,3 \%$. В группе высокого риска 5-летняя ОВ для больных с МОБ-позитивным статусом была $80 \pm 17,9 \%$, для МОБ-негативного статуса — 100 %; $p = 0,7$ (рис. 9, 10).

При оценке показателей выживаемости всех больных ОЛЛ, включенных в исследование, независимо от прогностической группы риска, а только с учетом МОБ-статуса на 78-й день терапии, 5-летняя ОВ для пациентов с МОБ-позитивным статусом составила $94,7 \pm 5,1 \%$, с МОБ-негативным — $95,8 \pm 2,9 \%$

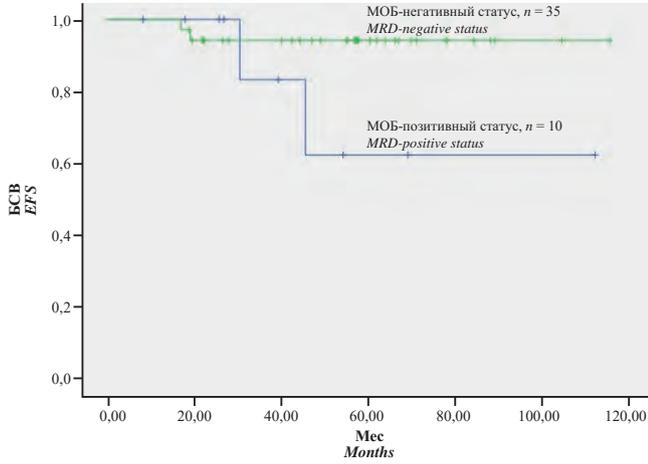


Рис. 5. БСВ больных ОЛЛ группы среднего риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 5. EFS of patients with ALL of the medium risk group depending on the level of MRDs on day 78 of therapy

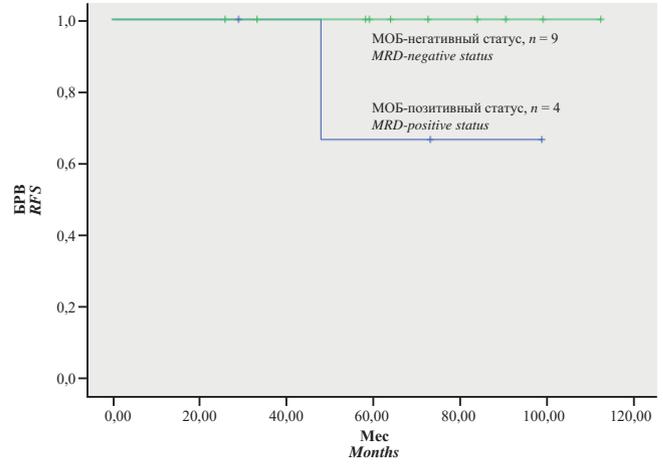


Рис. 8. БРВ больных ОЛЛ группы высокого риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 8. RFS of patients with ALL of the group high risk depending on the level of MRD on day 78 of therapy

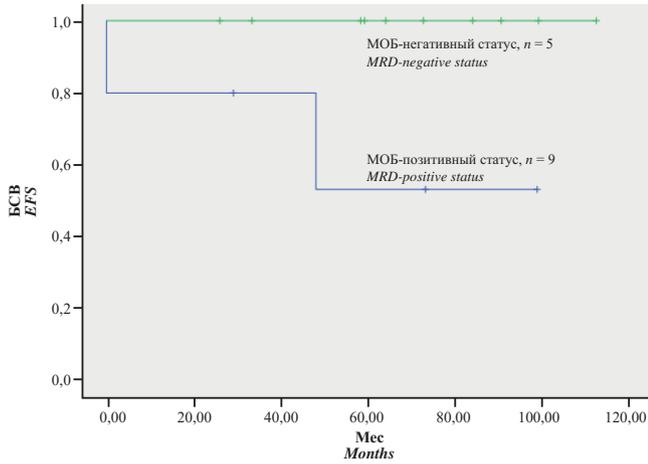


Рис. 6. БСВ больных ОЛЛ группы высокого риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 6. EFS of patients with ALL of the group high risk depending on the level of MRD on day 78 of therapy

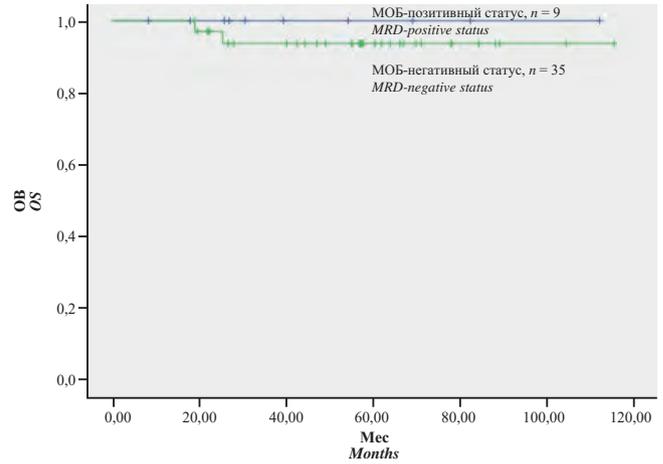


Рис. 9. ОВ больных ОЛЛ группы среднего риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 9. OS of patients with ALL of the medium risk group depending on the level of MRD on day 78 of therapy

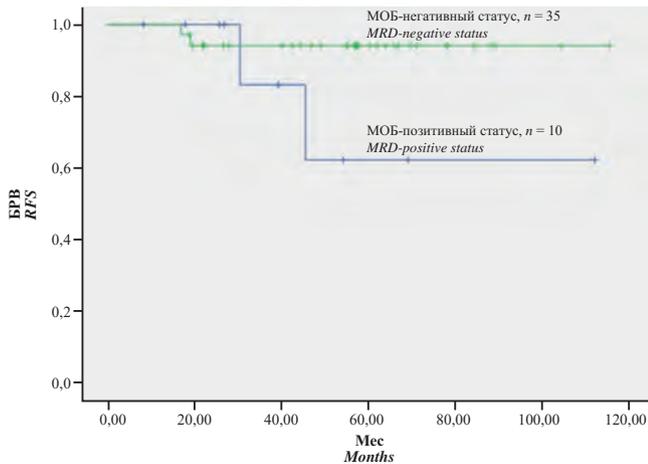


Рис. 7. БРВ больных ОЛЛ группы среднего риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 7. RFS of patients with ALL of the medium risk group depending on the level of MRD on day 78 of therapy

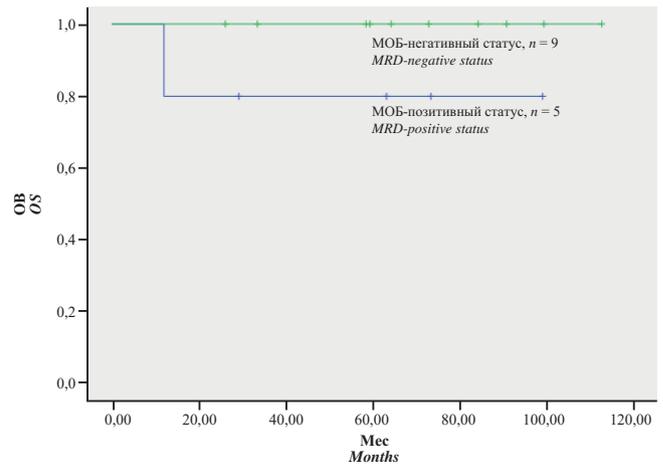


Рис. 10. ОВ больных ОЛЛ группы высокого риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 10. OS of patients with ALL of the of the group high risk depending on the level of MRD on day 78 of therapy

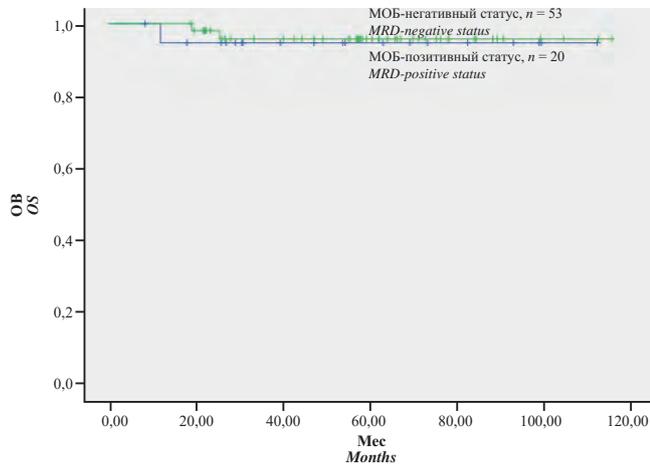


Рис. 11. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 11. OS of patients with ALL depending on the level of MRD on 78 days of therapy

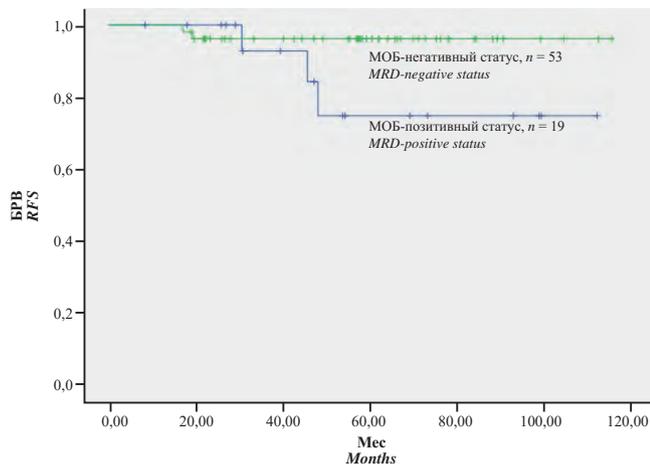


Рис. 12. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 12. RFS of patients with ALL depending on the level of MRD on 78 days of therapy

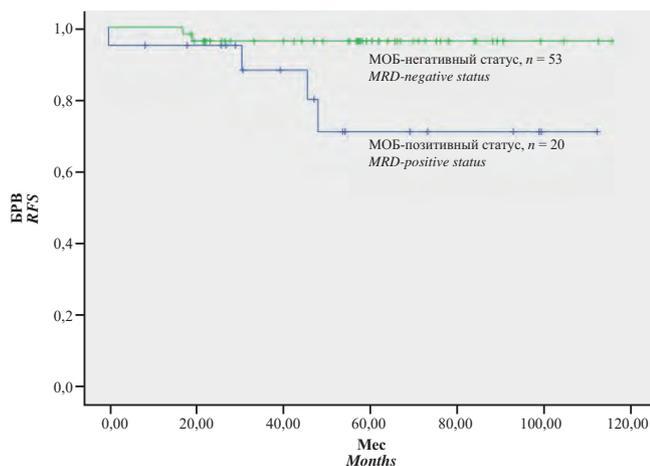


Рис. 13. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 13. EFS of patients with ALL depending on the level of MRD on 78 days of therapy

($p = 0,7$). БРВ при МОБ-положительном статусе – $76,8 \pm 12,3 \%$, при МОБ-негативном – $96,2 \pm 2,6 \%$ ($p = 0,06$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78-й день терапии составила $71,3 \pm 12,6 \%$, МОБ-негативного – $96,2 \pm 2,6 \%$ ($p = 0,17$) (рис. 11–13).

Обсуждение

Высокие результаты лечения ОЛЛ у детей обусловлены дифференцированной программной противоопухолевой терапией и совершенствованием программ сопроводительного лечения. Современные протоколы лечения стратифицируют больных на прогностические группы риска, основу которых составляют такие критерии, как возраст больного, инициальный лейкоцитоз и цитогенетические aberrации опухолевых клеток. Помимо инициальных факторов риска крайне важным является ответ ОЛЛ на индукционный этап лечения, в связи с чем дополнительная стратификация проводится с учетом ответа на 8, 15 и 33-й дни терапии. Анализ цитологического ответа по костному мозгу и исследование МОБ на постиндукционном этапе лечения явились предметом настоящего исследования, в ходе проведения которого было показано, что определение МОБ на этапе консолидации позволяет выявить в группе пациентов высокого риска когорту больных с МОБ-негативным статусом с показателем ОВ 100 %. Следовательно, это та группа пациентов, где проведение рестратификации и интенсивной ПХТ действительно улучшили прогноз заболевания. Показатели БСВ и БРВ во всех группах риска имели тенденцию к повышению у пациентов с МОБ-негативным статусом к 78-му дню терапии. Так, 5-летняя БРВ при МОБ-положительном статусе составила $76,8 \pm 12,3 \%$, тогда как при МОБ-негативном – $96,2 \pm 2,6 \%$ ($p = 0,06$). Для получения статистически значимых результатов планируется продолжение исследования и дополнительный набор пациентов.

Заключение

У больных ОЛЛ с МОБ-положительным статусом к 78-му дню лечения, возможно, следует проводить дополнительную рестратификацию на прогностические группы риска и интенсифицировать последующее лечение. А в той группе пациентов, где дальнейшее повышение доз химиопрепаратов невозможно, интенсификацию осуществить за счет включения таргетных препаратов (например, блинатумомаба).

Выявленное прогностическое значение МОБ-статуса в постиндукционном периоде терапии открывает дальнейшие перспективы для рестратификации больных и более раннего выявления возможного рецидива ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maloney K.W., Devidas M., Wang C., Mattano L.A., Friedmann A.M., Buckley P., Borowitz M.J., Carroll A.J., Gastier-Foster J.M., Heerema N.A., Kadan-Lottick N., Loh M.L., Matloub Y.H., Marshall D.T., Stork L.C., Raetz E.A., Wood B., Hunger S.P., Carroll W.L., Winick N.J. Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 2020;38(6):602–12. doi: 10.1200/JCO.19.01086.
- Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н. Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей. Современная онкология 2019;21(4):22–6. doi: 10.26442/18151434.2019.4.190745. [Shervashidze M.A., Valiev T.T., Batmanova N.A., Tupitsyn N.N., Serebryakova I.N. Modern immunological criteria for a stratification of risk groups for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(4):22–6. (In Russ.).]
- Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., Валиев Т.Т., Курдюков Б.В., Батманова Н.А., Менткевич Г.Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):302–8. doi: 10.15690/onco.v3i4.1635. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdjukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.L. Treatment Results of All IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2016;3(4):302–8. (In Russ.).]
- Kerst G., Kreyenberg H., Roth C., Well C., Dietz K., Coustan-Smith E., Campana D., Koscielniak E., Niemeyer C., Schlegel P.G., Müller I., Niethammer D., Bader P. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. *Br J Haematol* 2005;128(6):774–82. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05401.x.
- Campana D., Pui C.H. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(14):1913–8. doi: 10.1182/blood-2016-12-725804.
- Berry D.A., Zhou S., Higley H., Mukundan L., Fu S., Reaman G.H., Wood B.L., Kelloff G.J., Jessup J.M., Radich J.P. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):e170580. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0580.
- Stock W., Estrov Z. Studies of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(6):1289–305, viii-ix. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70187-8.
- van Dongen J.J., van der Velden V.H., Brüggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125(26):3996–4009. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027.
- Brüggemann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):13–21. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.13.
- Campana D., Pui C.H. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(14):1913–8. doi: 10.1182/blood-2016-12-725804.
- Gökbuğut N., Kneba M., Raff T., Trautmann H., Bartram C.R., Arnold R., Fietkau R., Freund M., Ganser A., Ludwig W.D., Maschmeyer G., Rieder H., Schwartz S., Serve H., Thiel E., Brüggemann M., Hoelzer D.; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9):1868–76. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
- Ravandi F., Jorgensen J.L., O'Brien S.M., Jabbour E., Thomas D.A., Borthakur G., Garris R., Huang X., Garcia-Manero G., Burger J.A., Ferrajoli A., Wierda W., Kadia T., Jain N., Wang S.A., Konoplev S., Kebriaei P., Champlin R.E., McCue D., Estrov Z., Kantarjian H.M. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;172(3):392–400. doi: 10.1111/bjh.13834.
- Schmiegelow K., Forestier E., Hellebostad M., Heyman M., Kristinsson J., Söderhäll S., Taskinen M.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(2):345–54. doi: 10.1038/leu.2009.251.
- Kandeel E., Madney Y., Amin R., Kamel A. Role of Minimal Residual Disease in the Clinical Course of T cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Patients. *J Leuk* 2019;7:256. doi: 10.35248/2329-6917.19.07.256.
- Ryan J., Quinn F., Meunier A., Boublikova L., Crampe M., Tewari P., O'Marcaigh A., Stallings R., Neat M., O'Meara A., Breatnach F., McCann S., Browne P., Smith O., Lawler M. Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular an immunophenotypic approaches. *Br J Haematol* 2009;144(1):107–15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07429.x.
- Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Salzer W.L., Nachman J.B., Carroll A.J., Heerema N.A., Gastier-Foster J.M., Willman C.L., Dai Y., Winick N.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Larsen E. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126(8):964–71. doi: 10.1182/blood-2015-03-633685.
- Bastida Vilá P., Palacio García C., Solsona Riera M., Ortega Aramburu J. J., Sánchez de Toledo Codina J. [Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: a new concept of complete remission]. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(5):390–5. doi: 10.1157/13080401.
- Meraj F., Jabbar N., Nadeem K., Taimoor M., Mansoor N. Minimal residual disease in childhood B Lymphoblastic Leukemia and its correlation with other risk factors. *Pak J Med Sci* 2020;36(1):S20–6. doi: 10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1721.
- Beldjord K., Chevret S., Asnafi V., Huguet F., Boulland M.L., Leguay T., Thomas X., Cayuela J.M., Grardel N., Chalandon Y., Boissel N., Schaefer B., Delabesse E., Cavé H., Chevallier P., Buzyn A., Fest T., Reman O., Vernant J.P., Lhéritier V.; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(24):3739–49. doi: 10.1182/blood-2014-01-547695.
- Pieters R., de Groot-Kruseman H., Van der Velden V., Fiocco M., van den Berg H., de Bont E., Egeler R.M., Hoogerbrugge P., Kaspers G., van der Schoot E., de Haas V., van Dongen J. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016;34(22):2591–601. doi: 10.1200/JCO.2015.64.6364.
- Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Попа А.В., Шервашидзе М.А., Серебрякова И.Н., Баранова О.Ю., Османов Е.А., Тупицын Н.Н. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow. *Клиническая онкогематология* 2017;10(2):158–68. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-158-168. [Beznos O.A., Grivtsova L.Yu., Popa A.V., Shervashidze M.A., Serebryakova I.N., Baranova O.Yu., Osmanov E.A., Tupitsyn N.N. Evaluation of Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Using EuroFlow Approaches. = *Clinical Oncohematology* 2017;10(2):158–68. (In Russ.).]

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице

Е.Б. Мачнева^{1,2}, Е.А. Пристанскова¹, Л.В. Ольхова¹, А.В. Мезенцева¹, В.В. Константинова¹,
А.Е. Буря¹, О.Л. Благодирова¹, Ю.А. Николаева¹, О.А. Филина¹, Н.В. Сидорова²,
К.И. Киргизов², С.С. Вахлярская¹, И.В. Кондратенко¹, Е.В. Скоробогатова¹

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

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

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

Актуальность. Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это заболевание из группы первичных иммунодефицитов, ассоциированное с развитием у пациентов тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, образованием гранулем. Среди больных с ХГБ отмечаются низкие показатели качества жизни и высокая летальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии при ХГБ. Авторами статьи представлен опыт проведения ТГСК у пациентов с ХГБ в Российской детской клинической больнице.

Материалы и методы. Девятнадцати пациентам с ХГБ выполнены 20 (19 первичных и 1 повторная) ТГСК за период с 2009 по 2020 г. На момент ТГСК у всех больных отмечался длительный инфекционный анамнез и наличие 3 и более очагов хронической инфекции, у 9 пациентов регистрировалась клинически выраженная генерализованная БЦЖ-инфекция. Костный мозг (КМ) от HLA-совместимого родственного донора был источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для 4 (21 %) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – для 2 (10,5 %). Трансплантация КМ от полностью HLA-совместимого неродственного донора была выполнена 9 (47,4 %) больным, трансплантация ПСКК – 2 (10,5 %). Трансплантация КМ от неполностью (9/10) HLA-совместимого неродственного донора (НСНРД) проведена 1 (5,3 %) пациенту. В 1 (5,3 %) случае источником ГСК стали ПСКК от НСНРД после проведенной TcRαβ/CD19⁺-деплеции. В 68,5 % случаев (n = 13) перед трансплантацией использовался режим кондиционирования, содержащий флударабин, треосульфан, мелфалан и антитимоцитарный глобулин. У 2 (10,5 %) пациентов мелфалан был исключен из режима кондиционирования, у 4 (21 %) больных заменен на тиопетун.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) составила 88,9 ± 10,5 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 88,1 ± 7,9 %, трансплантационная летальность отсутствовала. Неблагоприятные исходы трансплантации (отторжение трансплантата) констатированы у 2 пациентов, получивших ТГСК от HLA-НСНРД с предшествующим режимом кондиционирования, включившим лишь 1 алкилирующий агент. У 4 (21 %) больных отмечалось длительное персистирование смешанного химеризма после ТГСК без клинико-лабораторных признаков основного заболевания. У всех успешно трансплантированных пациентов отмечалось разрешение предтрансплантационных инфекционных и воспалительных заболеваний, ассоциированных с ХГБ.

Заключение. Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ можно считать удовлетворительными, показатели ОВ и БСВ достаточно высоки. Неудачи ТГСК связаны с отторжением трансплантата, что, вероятнее всего, обусловлено неполной HLA-совместимостью донора и реципиента, а также использованием режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, бессобытийная выживаемость, общая выживаемость, хроническая гранулематозная болезнь

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Пристанскова Е.А., Ольхова Л.В., Мезенцева А.В., Константинова В.В., Буря А.Е., Благодирова О.Л., Николаева Ю.А., Филина О.А., Сидорова Н.В., Киргизов К.И., Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Скоробогатова Е.В. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):23–34.

Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease at the Russian Children's Clinical Hospital

E.B. Machneva^{1,2}, E.A. Pristanskova¹, L.V. Olkhova¹, A.V. Mezentseva¹, V.V. Konstantinova¹, A.E. Burya¹, O.L. Blagodarova¹,
Yu.A. Nikolaeva¹, O.A. Filina¹, N.V. Sidorova², K.I. Kirgizov², S.S. Vakhlyarskaya¹, I.V. Kondratenko¹, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky Pros., Moscow, 117997, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. Chronic granulomatous disease (CGD) belongs to the group of primary immunodeficiencies. Patients with CGD have an impaired quality of life, severe infections and inflammatory organ damage. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment method for CGD. The authors of the article presented the experience of HSCT in patients with CGD in the Russian Children's Clinical Hospital.

Materials and methods. 20 (19 primary and 1 repeated) HSCT during the period from 2009 to 2020 were performed in nineteen patients with CGD. All patients had a long history of infections, three or more foci of chronic infection, 9 patients had a generalized BCG infection. Bone marrow (BM) from a related HLA-identical donor was the source of hematopoietic stem cells (HSC) for 4 (21 %) patients, peripheral blood stem cells (PBSC) for 2 (10.5 %). BM from a unrelated fully HLA-identical donor was performed in 9 (47.4 %) patients, PBSC – 2 (10.5 %). BM from a unrelated 9/10 HLA-compatible donor was performed in one (5.3 %) patient. In one case (5.3 %) the HSC source became PBSC from a unrelated 9/10 HLA-compatible donor after TcR $\alpha\beta$ /CD19⁺ depletion. In 68.5 % (n = 13) cases the conditioning regimen included threosulfan, fludarabine, melphalan, and antithymocyte globulin. In 2 (10.5 %) patients, melphalan was excluded from the conditioning regimen; in 4 (21 %), it was replaced by thioteпа.

Results. The overall survival (OS) was 88.9 ± 10.5 %, the event-free survival (EFS) was 88.1 ± 7.9 %, and there was no transplant mortality. Transplant rejections were observed in two patients who received HSC from a unrelated 9/10 HLA-compatible donor with a previous conditioning regimen that included only one alkylating agent. In 4 patients (21 %) there was a prolonged persistence of mixed chimerism after HSCT without clinical and laboratory signs of CGD. After successful transplantation all patients were cured of the infectious and inflammatory diseases characteristic of CGD.

Conclusion. Results of HSCT in patients with CGD can be considered satisfactory, the OS and EFS are high. Failure of HSCT is associated with transplant rejection, which is most likely due to the donor and patient mismatch, as well as the use of conditioning modes with reduced intensity.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, event-free survival, overall survival, chronic granulomatous disease

For citation: Machneva E.B., Pristanskova E.A., Olkhova L.V., Mezentseva A.V., Konstantinova V.V., Burya A.E., Blagonravova O.L., Nikolaeva Yu.A., Filina O.A., Sidorova N.V., Kirgizov K.I., Vakhlyarskaya S.S., Kondratenko I.V., Skorobogatova E.V. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease at the Russian Children's Clinical Hospital. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):23–34.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: eprist82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Л.В. Ольхова: врач-онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

А.Е. Буря: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

О.Л. Благодравова: врач клинической лабораторной диагностики отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>

Ю.А. Николаева: врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7034-1730>

О.А. Филина: к.м.н., врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

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

С.С. Вахлярская: к.м.н., врач отделения клинической иммунологии и ревматологии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>

И.В. Кондратенко: д.м.н., заведующая отделением клинической иммунологии и ревматологии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>

Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: eprist82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

L.V. Olkhova: Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
 A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
 O.L. Blagonravova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnosis Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
 Yu.A. Nikolaeva: Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7034-1730>
 O.A. Filina: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
 N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
 K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director 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>
 S.S. Vakhlyarskaya: Cand. of Sci. (Med.), Allergologist-immunologist Department of Clinical Immunology and Rheumatology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>
 I.V. Kondratenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Immunology and Rheumatology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>
 E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме
 Е.А. Пристанскова, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, В.В. Константинова, А.Е. Буря, О.Л. Благонравова, Ю.А. Николаева: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы
 О.А. Филина, Н.В. Сидорова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи
 К.И. Киргизов: анализ научного материала, литературное редактирование статьи
 С.С. Вахлярская, И.В. Кондратенко: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
 Е.В. Skorobogatova: научное и литературное редактирование статьи

Authors' contributions

E.B. Machneva: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume
 E.A. Pristaniskova, L.V. Olkhova, A.V. Mezentseva, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, O.L. Blagonravova, Yu.A. Nikolaeva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references
 O.A. Filina, N.V. Sidorova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article
 K.I. Kirgizov: analysis of scientific material, literary editing
 S.S. Vakhlyarskaya, I.V. Kondratenko: selection of topics for publication, scientific edition of the article, design of the article
 E.V. Skorobogatova: scientific edition of the article, literary editing

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

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

Актуальность

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это заболевание из группы первичных иммунодефицитов, ассоциированное с мутациями в любом из генов, которые кодируют белки ферментного комплекса фагоцитарной НАДФН-оксидазы (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы) – gp91phox, p47phox, p67phox p22, phox, p40phox [1]. Заболевание является X-сцепленным (X-ХГБ) у 65 % больных (дефект в гене *CYBB*, или p91phox), в остальных случаях – аутосомно-рецессивным. Дефекты в ферментном комплексе фагоцитарной НАДФН-оксидазы обуславливают неспособность нейтрофилов синтезировать активные формы кислорода, что приводит к неполноценному фагоцитозу микроорганизмов и, как следствие, к тяжелым бактериальным и грибковым инфекциям, образованию гранулем, воспалительным заболеваниям и высокой смертности [2–4]. У большинства пациентов развивается гнойный лимфаденит, абсцессы печени или рецидивирующие респираторные инфекции, часто вызванные вида-

ми *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus* или *Burkholderia cepacia* [5, 6]. Постоянная воспалительная реакция в ответ на инфекцию может привести к манифестации воспалительных заболеваний кишечника с последующим отставанием в физическом развитии [5–7], воспалительным заболеваниям легких с образованием гранулем [8].

Качество жизни больных с ХГБ имеет крайне низкие показатели за счет рецидивирующих инфекций, диареи и воспалительного поражения органов [4]. В крупном европейском исследовании, включавшем более 400 пациентов с ХГБ с периодом наблюдения более 50 лет, средний возраст смерти больных с X-ХГБ составил 38 лет [9]. Ежегодный уровень смертности от ХГБ в США составляет 2–5 %, и лишь 50 % пациентов доживают до 30 лет [10]. Стандартный план ведения пациентов с ХГБ включает профилактику инфекции антибактериальными и противогрибковыми средствами. Однако несмотря на постоянный прием анти-микробных средств, инфекционная заболеваемость у пациентов с ХГБ остается высокой [11]. Стероиды

и аминокислоты позволяют достичь улучшения в течении колита и других воспалительных осложнений, но эти методы не излечивают основной генетический дефект [12].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения для пациентов с ХГБ, однако он связан и со значительным риском развития осложнений и смертности. Случаи летальности после ТГСК у больных с ХГБ чаще всего связаны с развитием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) или тяжелых инфекций. Этот риск, однако, возможно снизить, если учесть такие значимые факторы, как HLA-совместимость донора и реципиента, возраст пациента и его общее клиническое состояние, режим кондиционирования, особенности сопроводительной терапии [13].

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК у пациентов с ХГБ, осуществленных в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с 2009 по 2020 г. Оценивались возраст больных на момент ТГСК; осложнения, предшествующие ТГСК; тип донора; HLA-совместимость; источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК); режим кондиционирования; иммуносупрессивная терапия; восстановление лейкопоэза и тромбоцитопоэза; значимые осложнения после ТГСК; общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость.

За весь период наблюдения 19 пациентам мужского пола проведены 20 алло-ТГСК: 19 первичных и 1 повторная. Возраст больных на момент ТГСК составлял от 6 месяцев до 13 лет (медиана возраста – 4 года). Всем пациентам было выполнено генетическое исследование: у 18 пациентов выявлен Х-ХГБ (мутация в гене *CYBB*), у 1 – аутосомно-рецессивный вариант. Медиана возраста установления диагноза составила 1,5 года (от 6 месяцев до 6 лет), что свидетельствует о достаточно поздней диагностике заболевания у части пациентов. На момент трансплантации у всех больных отмечалось наличие 3 и более очагов хронической инфекции (в том числе полисегментарная пневмония с гранулематозным поражением легких, множественные абсцессы/гранулемы печени, костей, кожи, генерализованная лимфаденопатия, воспалительные заболевания кишечника, параректальный свищ), у 9 пациентов регистрировалась клинически выраженная генерализованная БЦЖ-инфекция (Г-БЦЖИ). В целях максимально возможного снижения риска трансплантационных осложнений всем пациентам проводилась предтрансплантационная терапия очагов инфекции – назначение комплекса антимикобактериальных препаратов при наличии БЦЖ-инфекции, антимикотических препаратов в случае грибковых поражений различных органов. Детальная исходная характеристика группы больных представлена в табл. 1.

Трансплантация от HLA-СРД проведена 6 (31,5 %) пациентам: в 4 (21 %) случаях источником ГСК являлся КМ, в 2 (10,5 %) – ПСКК. КМ от полностью HLA-СНРД был источником ГСК для 9 (47,4 %) пациентов, ПСКК – для 2 (10,5 %). Трансплантация КМ от HLA-НСНРД проведена 1 (5,3 %) больному. В 1 (5,3 %) случае источником ГСК стали ПСКК от НСНРД после проведенной TcR $\alpha\beta$ /CD19⁺-деплеции. Медиана содержания в трансплантате CD34⁺-клеток (в расчете на 1 кг массы тела реципиента) для всей группы пациентов составила $7,9 \times 10^6$ /кг (от $4,2 \times 10^6$ /кг до 22×10^6 /кг), в трансплантате КМ – 9×10^6 /кг, в трансплантате ПСКК – $7,4 \times 10^6$ /кг. Медиана содержания в трансплантате CD3⁺-клеток (за исключением деплецированного трансплантата) для всей группы больных составила $0,96 \times 10^8$ /кг (от $0,46 \times 10^8$ /кг до $13,7 \times 10^8$ /кг), в трансплантате КМ – $0,7 \times 10^8$ /кг, в трансплантате ПСКК – 6×10^8 /кг. Характеристики трансплантата для каждого пациента см. в табл. 1.

В 68,5 % случаев ($n = 13$) перед трансплантацией использовался режим кондиционирования, содержащий флударабин, треоосульфат и мелфалан. У 2 (10,5 %) пациентов мелфалан был исключен из режима кондиционирования, у 4 (21 %) заменен на тиотепу. Все больные получили в составе кондиционирования дополнительную иммуносупрессию антитимоцитарным глобулином (АТГАМ или тимоглобулин). В качестве профилактики развития РТПХ и вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) 78,9 % пациентов ($n = 15$) в день –1 вводился ритуксимаб. В целях базовой профилактики РТПХ после родственной совместимой ТГСК 5 больных получали циклоспорин А в сочетании с метотрексатом или ММФ, 1 пациент – такролимус в сочетании с метотрексатом. Профилактика РТПХ после неродственной ТГСК у 8 больных включала комбинацию циклоспорина А с метотрексатом или ММФ, 4 пациента получали такролимус в сочетании с метотрексатом, 1 больному был назначен такролимус в виде монопрофилактики. В качестве дополнительной профилактики РТПХ назначались также абатацепт ($n = 1$), тоцилизумаб ($n = 2$) или их комбинация ($n = 3$). Детальную характеристику режимов кондиционирования и профилактики РТПХ для каждого пациента см. в табл. 1.

Все пациенты получали стандартную сопроводительную терапию. Профилактика инфекционных осложнений включала вориконазол, валацикловир, рифаксимин, со дня восстановления лейкопоэза всем пациентам назначался триметоприм/сульфаметоксазол. Профилактика веноокклюзионной болезни (ВОБ) печени проводилась назначением гепарина в дозе 100 ЕД/кг в сутки и урсодезоксихолевой кислоты. Всем пациентам с текущей БЦЖ-инфекцией назначалась специфическая терапия антимикобактериальными препаратами.

Восстановлением лейкопоэза считался первый из трех последовательных дней, когда у пациента отмечался уровень лейкоцитов в крови более $1,0 \times 10^9$ /л.

Таблица 1. Характеристики пациентов, трансплантата, режима кондиционирования и иммуносупрессии
Table 1. Characteristics of patients, graft, conditioning and immunosuppression

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Диагноз, годы Diagnosis, years	Генетика Genetics	Г-БЦЖИ Generalized BCG infection	Кондиционирова- ние ³ Conditioning regimens ³	Профилактика РТПХ ⁴ GVHD prophylaxis ⁴	Донор ⁵ Donor ⁵	Источ- ник ГСК ⁶ Stem cells source ⁶	CD3 ⁺ , × 10 ⁸ /кг ⁷	CD34 ⁺ , × 10 ⁶ /кг ¹⁰
1	3	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx/MMF	СРД MSD	КМ BM	0,92	9,96
2	13	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx, абатацепт/ <i>abatacept</i> , тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i>	СНРД MUD	КМ BM	4,2	9,8
3	2	0,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ TT10, Atgam90	Rit, Tac, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	13,7	11,5
4	2	1,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ TT12, Atgam50	Rit, CsA, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	0,46	7,56
5	8	6	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx	СРД MSD	ПСКК PBSC	10,2	4,6
6	0,5	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ TT10, Atgam50	Tac, Mtx	СРД MSD	КМ BM	1,0	15,9
7	4	1,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо7	Rit, CsA, MMF, абатацепт/ <i>abatacept</i>	СНРД MUD	ПСКК PBSC	1,0	7,4
8	5	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, MMF, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i> , абатацепт/ <i>abatacept</i>	СНРД MUD	ПСКК PBSC	6,0	7,4
9	9	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо7	Rit, CsA, Mtx, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i> , абатацепт/ <i>abatacept</i>	СНРД MUD	КМ BM	1,1	6,5
10	4	2,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i>	СНРД MUD	КМ BM	1,0	8,5
11	3	1,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ TT10, Тумо10	Rit, Tac, Mtx/MMF	НСНРД MMUD	КМ BM	0,7	5,7
12	2	2	Аутосомно-рецессивный тип <i>Autosomal recessive type</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5,5	Rit, CsA, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	0,58	11,4
13	6	2	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel125, Atgam90	Rit, Tac, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	0,6	9,5
14	0,5	0,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео36/Flu150/ Mel140, Тумо7	Rit, CsA, MMF/Mtx, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i>	СНРД MUD	КМ BM	0,57	5,0
15	4	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx	СРД MSD	КМ BM	0,5	14,3
16	1	0,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150, Atgam20	CsA, MMF	СРД MSD	КМ BM	-	4,2
17	4	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	CsA, Mtx	СРД MSD	ПСКК PBSC	-	7,9
18	5	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо7,5	Rit, Tac	СНРД MUD	КМ BM	0,5	6,6
19	8	2	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150, Atgam50	Tac, Mtx	НСНРД MMUD	ПСКК ^{αβ} PBSC ^{αβ}	TcR ^{αβ} /CD19 ⁸	22
Медиана Median	4	1,5							0,96 ⁹	7,9

Примечание к табл. 1. ¹ – возраст пациента на момент ТГСК; ² – возраст на момент постановки диагноза ХГБ; ³ Treo – треосульфат, Mel – мелфалан, Flu – флударабин, TT – тиотепа; дозы треосульфата – г/м², мелфалана, флударабина – мг/м², тиотепы – мг/кг; ⁴ Rit – ритуксимаб, Atgam – АТГАМ, Thymo – тимоглобулин, Tac – такролимус, CsA – циклоспорин А, MMF – микофенолата мофетил, Mtx – метотрексат; ⁵ СРД – совместимый родственный донор, НСРД – совместимый неродственный донор, НСНРД – частично совместимый (9/10) неродственный донор; ⁶ ПСКК – периферические стволовые клетки крови, КМ – костный мозг, ПСККαβ – периферические стволовые клетки крови с TCRαβ-деплецией; ⁷ – содержание CD3⁺-клеток в трансплантате; ⁸ – в деплетированном трансплантате: α/β – 46 × 10⁶/кг, γ/δ – 20 × 10⁶/кг, CD19 – 1,3 × 10⁶/кг; ⁹ – без учета деплетированного трансплантата; ¹⁰ – содержание CD34⁺-клеток в трансплантате.

Note for table 1. ¹ – patient age at the time of HSCT; ² – age at the time of diagnosis of CGD; ³ Treo – threosulfan, Mel – melphalan, Flu – fludarabine, TT – thiotepa; doses of threosulfan – g/m², melphalan, fludarabine – mg/m², thiotepa – mg/kg; ⁴ Rit – rituximab, Thymo – timoglobulin, Tac – tacrolimus, CsA – cyclosporin A, MMF – mycophenolate mofetil, Mtx – methotrexate; ⁵ MSD – matched sibling, MUD – matched unrelated donor, MMUD – mismatched unrelated donor; ⁶ PBSC – peripheral blood stem cells, BM – bone marrow; ⁷ – the content of CD3⁺ cells in the graft; ⁸ – in a depleted graft: α/β – 46 × 10⁶/kg, γ/δ – 20 × 10⁶/kg, CD19 – 1.3 × 10⁶/kg; ⁹ – excluding depleted graft; ¹⁰ – the content of CD34⁺ cells in the graft.

Всем больным проводился систематический мониторинг химеризма периферической крови (общего, по линиям CD3⁺ и CD14⁺) на 30, 60 и 100-й дни после ТГСК. Полный донорский химеризм констатировался при выявлении > 98 % донорских клеток в образце периферической крови.

Статистический анализ

Медиана наблюдения за пациентами после ТГСК составила 23 мес (от 2 до 128 мес). Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера. ОВ рассчитывалась от даты ТГСК до смерти пациента по любой причине, БСВ – от даты ТГСК до наступления любого из неблагоприятных событий (смерть или отторжение трансплантата), цензурирование данных больных, живущих на момент анализа, проводилось датой 06.04.2020. Для сравнения качественных переменных использовался χ²-тест, количественных переменных – непараметрический U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при *p* < 0,05. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 23.0.

Результаты

Первичное восстановление лейкопоза и тромбоцитопоза достигнуто у всех 19 пациентов. Медиана восстановления лейкопоза составила 19 (14–26) дней, тромбоцитопоза – 18 (12–38) дней. Следует отметить, что более быстрое восстановление лейкопоза регистрировалось в случае использования в качестве источника ГСК ПСКК (медиана восстановления – 16 дней) по сравнению с КМ (медиана восстановления – 20 дней, *p* = 0,026). Детальная характеристика результатов ТГСК у всех пациентов представлена в табл. 2.

Отторжение трансплантата документировано у 2 пациентов. Один из них получил менее интенсивное кондиционирование с одним алкилятором (Treo42/Flu150) и с последующей трансплантацией ПСКК от НЛА-НСНРД с TcRαβ/CD19⁺-деплецией, к 60-му дню после ТГСК констатировано отторжение трансплантата. В дальнейшем ему была проведена повторная трансплантация неманипулированного КМ от другого НЛА-НСНРД, после которой отмечалось развитие тяжелой формы хронической РТПХ, сопровождавшейся инфекционными осложнениями,

ставшими основной причиной смерти больного. У 2-го пациента, которому была выполнена трансплантация неманипулированного КМ от НЛА-НСНРД (в режиме кондиционирования мелфалан был заменен на тиотепа), через 1 год после трансплантации констатировано отторжение трансплантата, на момент анализа данных больной жив и получает терапию по поводу инфекционных и иммунных осложнений основного заболевания.

Трансплантат у остальных 17 пациентов в течение всего времени наблюдения функционирует, при этом у 4 из них отмечалось персистирование смешанного химеризма. Один больной с высоким содержанием собственных клеток (до 83,5 % по общему химеризму и до 89 % по линии CD14⁺) после стандартного кондиционирования (Treo42/Flu150/Mel140) и последующей трансплантации КМ от полностью НЛА-СРД для улучшения химеризма получил курс флударабина, а также инфузию донорских лимфоцитов трехкратно. Однако персистирование смешанного химеризма сохраняется, несмотря на отсутствие проявлений основного заболевания и удовлетворительную функцию трансплантата (показатели гемограммы в пределах нормы). Еще у 1 пациента длительно регистрировался смешанный общий химеризм (27 % собственных клеток) после проведенной трансплантации КМ от полностью НЛА-СНРД (режим кондиционирования перед ТГСК включал только 1 алкилятор – Treo42/Flu150). При этом отмечалась удовлетворительная функция КМ и отсутствие клинико-лабораторных признаков основного заболевания. Без какого-либо лечения у пациента через несколько лет после ТГСК полный донорский химеризм восстановился. У 3-го больного с персистированием смешанного общего химеризма (до 17 % собственных клеток) после стандартного режима кондиционирования (Treo42/Flu150/Mel140) с последующей трансплантацией КМ от полностью НЛА-СНРД также следует отметить удовлетворительную функцию КМ и отсутствие признаков основного заболевания. Пациенту не проводилось какой-либо терапии, направленной на коррекцию химеризма, показатели которого на момент анализа данных не ухудшались. Четвертый больной (в кондиционировании перед трансплантацией КМ от полностью НЛА-СНРД вместо мелфалана вводилась тиотепа) при первом контроле химеризма периферической крови (на +30-й день) имел 11 % собственных

Таблица 2. Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ

Table 2. Results of HSCT in patients with CGD

Пациент <i>Patient</i>	Восстановление лейкопоэза, дни <i>Leukocyte engraftment, day</i>	Восстановление тромбопоэза, дни <i>Platelet engraftment, day</i>	Химеризм <i>Chimerism</i>	Исход ТГСК, мес <i>HSCT outcome, months</i>
1	18	15	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 18 <i>Living, 18</i>
2	14	17	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 6 <i>Living, 6</i>
3	25	18	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 76 <i>Living, 76</i>
4	20	18	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 36 <i>Living, 36</i>
5	17	13	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 20 <i>Living, 20</i>
6	19	23	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 78 <i>Living, 78</i>
7	16	12	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 23 <i>Living, 23</i>
8	17	17	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 23 <i>Living, 23</i>
9	17	15	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 2 <i>Living, 2</i>
10	26	22	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 12 <i>Living, 12</i>
11	24	38	Отторжение трансплантата через 1 год после ТГСК <i>Graft rejection 1 year after HSCT</i>	Жив, 75 <i>Living, 75</i>
12	26	17	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 12 <i>Living, 12</i>
13	19	23	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 69 <i>Living, 69</i>
14	22	29	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 15 <i>Living, 15</i>
15	24	18	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 9 <i>Living, 9</i>
16	14	30	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 128 <i>Living, 128</i>
17	15	15	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 43 <i>Living, 43</i>
18	20	20	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 58 <i>Living, 58</i>
19	16	13	Отторжение к +60-му дню <i>Graft rejection to the +60th day</i>	Повторная ТГСК от НСНРД, смерть от хронической РТПХ, 30 <i>Repeated HSCT from MMUD, death from chronic GVHD, 30</i>
Медиана <i>Median</i>	19	18	—	23

клеток по линии CD3⁺ на фоне хорошей функции трансплантата и отсутствия очагов инфекции. Этому больному терапия, направленная на улучшение показателей химеризма, не проводилась. В дальнейшем восстановился полный донорский химеризм. У всех пациентов со смешанным химеризмом отмечены нормальные значения показателей кислородного взрыва нейтрофилов. Детальная характеристика группы больных со смешанным химеризмом после ТГСК представлена в табл. 3.

Следует отметить, что показатели химеризма и функции донорского КМ, по результатам нашего исследования, несколько лучше в группе пациентов, получивших ПСКК в качестве источника ГСК. Так, в группе больных, которым была проведена

трансплантация КМ, в 1 случае констатировано отторжение трансплантата, а у 4 пациентов отмечено персистирование смешанного химеризма. Среди больных, получивших ПСКК, лишь в 1 случае отмечено отторжение трансплантата и ни одного случая смешанного химеризма. В общей сложности успешных трансплантаций с сохранением полного донорского химеризма в группе пациентов, получивших ПСКК, — 80 %, а в группе больных, получивших в качестве ГСК КМ, — 65 %. Однако в связи с малым числом пациентов в группах сравнения, значимых различий не получено ($p = 0,5$), поэтому сделать в нашем исследовании вывод о выборе оптимального источника ГСК для больных с ХГБ не представляется возможным.

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с ХГБ со смешанным химеризмом после ТГСК

Table 3. Characteristics of patients with CGD with mixed chimerism after HSCT

Пациент Patient	Кондиционирование Conditioning regimens	Донор Donor	Источник ГСК Stem cells	Химеризм ¹ – 1 Chimerism ¹ – 1	Терапия ² Therapy ²	Химеризм ⁴ – 2 Chimerism ⁴ – 2	Кислородный взрыв нейтрофилов Oxidative burst
1	Treo42/Flu150/ Mel140, Thymo5	СРД MSD	КМ BM	CD3 ⁺ – 63,5 %, CD14 ⁺ – 89 %, общий/overall – 83,5 %	Flu + DLI ³	Общий/ overall – 66 %	Норма Norm
2	Treo42/Flu150/TT12, Atgam50	СНРД MUD	КМ BM	CD3 ⁺ – 15 %, CD14 ⁺ – 27 %, общий/overall – 11 %	–	99 %	Норма Norm
3	Treo42/Flu150/ Mel140, Thymo5,5	СНРД MUD	КМ BM	CD3 ⁺ – 8 %, CD19 ⁺ – 18 %, общий/overall – 17 %	–	Общий/ overall – 83 %	Норма Norm
4	Treo42/Flu150, Atgam20	СРД MSD	КМ BM	CD3 ⁺ – 11 %, общий/overall – 3 %	–	99 %	Норма Norm

Примечание. ¹ – максимальное количество (%) собственных клеток по разным гемопоэтическим линиям за весь период наблюдения; ² – терапия, направленная на восстановление донорского химеризма; ³ DLI (infusion of donor lymphocytes) – инфузия донорских лимфоцитов; ⁴ – показатели гемопоэтического химеризма (число донорских клеток) на момент анализа данных.

Note. ¹ – the maximum number (%) of own cells in different hematopoietic lines for the entire observation period; ² – therapy aimed at restoring donor chimerism; ³ DLI – infusion of donor lymphocytes; ⁴ – indicators of hematopoietic chimerism (the number of donor cells) at the time of data analysis.

При анализе зависимости показателей химеризма и функции донорского КМ от режима кондиционирования результаты были лучше в группе пациентов, получивших стандартное кондиционирование на основе 2 алкиляторов, – треосульфана и мелфалана, по сравнению с группой больных, в которой мелфалан был исключен из режима кондиционирования или заменен на тиотепу. Так, в группе пациентов, получивших режим кондиционирования на основе треосульфана и мелфалана, смешанный химеризм и неблагоприятные события (отторжение трансплантата) отмечены в 15,5 % случаев, а в группе больных, получивших режим кондиционирования с исключением мелфалана или заменой его на тиотепу, – в 66,7 % наблюдений. При этом полученные различия между группами были значимыми ($p = 0,025$), что позволяет в дальнейшем в качестве оптимального режима кондиционирования перед ТГСК для пациентов с ХГБ выбирать комбинацию треосульфана, мелфалана и флударабина.

Острая РТПХ III степени развилась у 4 (21 %) больных, II степени – у 4 (21 %) пациентов, I степени – также у 4 (21 %). Семь (37 %) больных не имели признаков острой РТПХ в посттрансплантационном периоде (см. табл. 3). Кумулятивная вероятность развития клинически значимой острой РТПХ \geq II степени составила $57,9 \pm 11,3$ % (рис. 1).

У всех пациентов в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие нейтропенического энтероколита: в 16 (84,2 %) случаях до I–II степени, у 3 (15,8 %) пациентов – до III степени. Развитие орофарингеального мукозита диагностировано у 18 (95 %) больных: до IV степени – у 1 (5,3 %), до III степени – у 8 (42,1 %), до I–II степени – у 9 (47,4 %). Треосульфан-ассоциированная токсидермия диагностирована у 11 (57,9 %) пациентов. Развитие системного воспалительного синдрома различной степени тяжести отмечено у 10 (52,6 %) больных, в качестве терапии с эффектом вводились глюкокортикоиды и тоцилизумаб. У отдельных пациентов были диагностированы такие осложнения, как ВОБ печени ($n = 1$), успешно излеченная назначением препарата

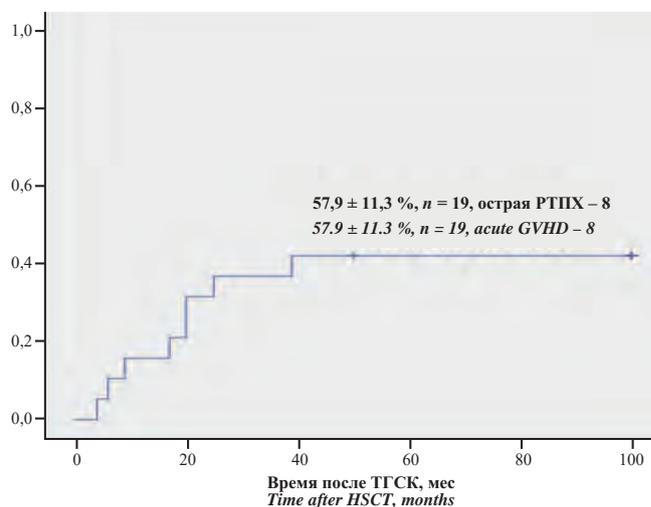


Рис. 1. Кумулятивная вероятность развития клинически значимой острой РТПХ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК

Fig. 1. Cumulative probability of clinically significant acute GVHD in patients with CGD after HSCT

проциклид; гепатотоксичность ($n = 5$); нефротоксичность ($n = 3$); неврологическая токсичность ($n = 1$); вирусемия, обусловленная ЭБВ, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса 6-го типа в низких титрах ($n = 6$); БЦЖ-ассоциированный левосторонний аксиллярный лимфаденит (потребовавший оперативного лечения) ($n = 1$); респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (успешно излеченная введением паливизумаба и внутривенного иммуноглобулина) ($n = 1$). Осложнения раннего посттрансплантационного периода у больных с ХГБ представлены в табл. 4.

На момент анализа данных живы 18 из 19 пациентов. Один больной, как было указано ранее, умер через 2 года от тяжелой хронической РТПХ и инфекционных осложнений после повторной ТГСК от СНРД. ОВ составила $88,9 \pm 10,5$ % (рис. 2).

Как было сказано ранее, у 1 пациента, получившего трансплантацию КМ от HLA-СНРД, через 1 год после ТГСК констатировано отторжение трансплантата. БСВ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК составила $88,1 \pm 7,9$ % (рис. 3).

Таблица 4. Ранние осложнения ТГСК у пациентов с ХГБ

Table 4. Early complications HSCT in patients with CGD

Пациент Patient	Энтероколит, степень Enterocolitis, stage	Орофарингеальный мукозит, степень Oral mucositis, stage	Токсидермия, степень Toxicodermu, stage	Виремия Viremia	Острая РТПХ, степень Acute GVHD, stage	Другие осложнения Other complications
1	III	IV	–	–	III	ВОБ
2	I	III	II	–	II	Двусторонняя пневмония (аспергиллез?, микобактериальная?), пневмоторакс <i>Bilateral pneumonia (aspergillosis?, mycobacterial?), pneumothorax</i>
3	I	III	II	–	III	–
4	II	II	–	–	I	–
5	III	III	II	ЦМВ <i>CMV</i>	I	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
6	I	II	III	–	II	Нефро-, гепатотоксичность, БЦЖ-ассоциированный левосторонний аксиллярный лимфаденит <i>Nephro-, hepatotoxicity, BCG-associated left-sided axillary lymphadenitis</i>
7	II	II	I	–	–	–
8	II	III	–	–	II	–
9	III	III	II	–	I	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
10	II	III	II	ЦМВ <i>CMV</i>	–	Респираторно-синцитиальный вирусный ринит <i>Respiratory syncytial viral rhinitis</i>
11	II	I	–	ЦМВ, ЭБВ <i>CMV, EBV</i>	III	Гепато-, нейро-, нефротоксичность, полисегментарная бронхопневмония <i>Hepato-, neuro-, nephrotoxicity, polysegmental bronchopneumonia</i>
12	II	III	I	ЦМВ <i>CMV</i>	–	–
13	I	III	–	–	–	–
14	II	II	II	–	II	–
15	I	II	I	–	–	–
16	I	–	–	Вирус герпеса 6-го типа <i>HHV6</i>	III	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
17	I	II	–	–	I	–
18	I	II	II	–	–	Нефротоксичность <i>Nephrotoxicity</i>
19	I	I	–	ЭБВ <i>EBV</i>	–	Отторжение трансплантата <i>Graft rejection</i>

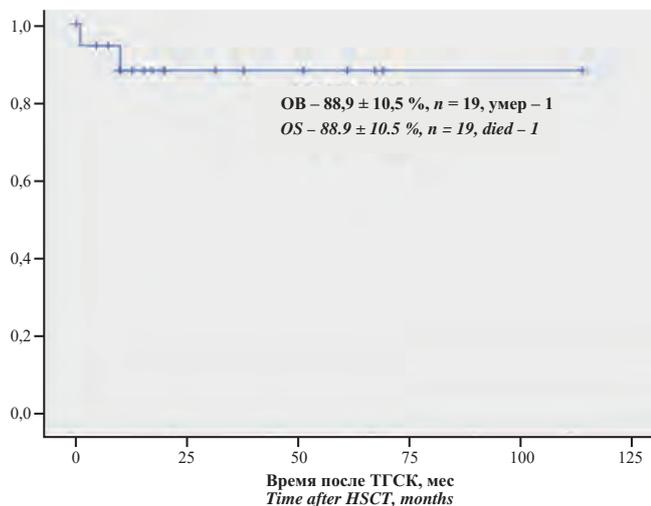


Рис. 2. ОВ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК
Fig. 2. OS in the group of patients with CGD after HSCT

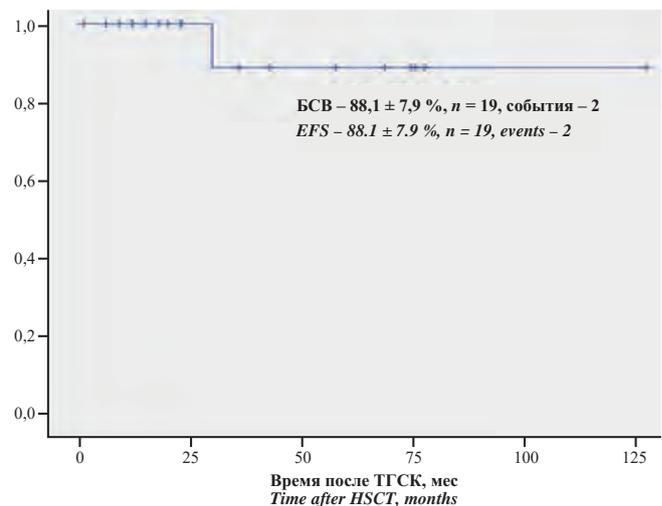


Рис. 3. БСВ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК
Fig. 3. EFS in the group of patients with CGD after HSCT

У всех успешно трансплантированных пациентов в посттрансплантационном периоде наблюдалась редукция предшествующих ТГСК очагов инфекции.

Обсуждение

Показатели ОВ и БСВ в нашем исследовании в целом не уступают результатам других центров. Так, в обзоре J.A. Connelly et al. (2018), охватывающем 9 опубликованных исследований результатов ТГСК у пациентов с ХГБ, значения ОВ составили от 70 до 100 %, а показатели БСВ – от 50 до 100 % [13].

Согласно данным литературы, смертность после ТГСК у пациентов с ХГБ чаще всего связана с развитием РТПХ или инфекционных осложнений [13]. При этом риски неудач лечения могут быть сокращены, поскольку на результаты трансплантации значимо влияют режим кондиционирования, HLA-совместимость донора и пациента и общее клиническое состояние больного перед ТГСК.

В нашем исследовании причинами неудач лечения в обоих случаях явилось отторжение трансплантата. В первом случае, закончившимся в итоге летальным исходом, отторжение трансплантата произошло в ранние сроки после ТГСК от HLA-НСНРД (режим кондиционирования перед ТГСК включал лишь один алкилирующий агент – Treo42/Flu150). При этом TcR $\alpha\beta$ /CD19⁺-деплеция и высокий уровень CD34⁺ (22×10^6 /кг массы тела реципиента) в деплетированном трансплантате не обеспечили длительного донорского приживления. Исходом повторной трансплантации неманипулированного КМ от другого HLA-НСНРД явилась смерть от тяжелой хронической РТПХ. У 2-го пациента с неудачным результатом ТГСК произошло отторжение трансплантата через 1 год после трансплантации неманипулированного КМ от HLA-НСНРД (в кондиционировании перед ТГСК мелфалан был заменен на тиотепу). Больной жив на момент анализа данных, получает сопроводительную терапию инфекционных осложнений основного заболевания. Таким образом, оба пациента в нашем исследовании, получившие трансплантацию от HLA-НСНРД, имели неблагоприятные исходы ТГСК. По данным литературы [13], гистосовместимость донора и реципиента является одним из основных факторов, определяющих успех ТГСК при ХГБ, о чем можно судить и по результатам нашего исследования, несмотря на отсутствие возможности формирования групп сравнения и определения статистической значимости из-за малого числа пациентов.

Оптимально, если у больных с ХГБ проведена успешная терапия инфекций и характерных воспалительных заболеваний перед трансплантацией, однако полного разрешения этих проблем часто достичь невозможно. Тем не менее результаты трансплантации значительно лучше у тех пациентов, у которых она выполнена раньше, чем будут накоплены инфекционные и воспалительные осложнения и разовьется

дисфункция органов [13]. К сожалению, в нашем исследовании можно видеть достаточно позднюю диагностику ХГБ у больных с медианой возраста установления диагноза 1,5 года (от 6 мес до 6 лет), и, соответственно, отсроченное проведение трансплантации (медиана возраста выполнения ТГСК – 4 года) в связи с необходимостью коррекции осложнений и поиска донора. Тем не менее в нашем исследовании тяжелых токсических и инфекционных осложнений в период кондиционирования и в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов отмечено не было, полностью отсутствовала трансплантационная летальность. Представленные в табл. 4 ранние осложнения были купированы на фоне проводимой терапии, а имевшиеся у пациентов характерные для ХГБ очаги инфекции и воспалительные заболевания разрешались после восстановления гемопоэза. Частота развития острой РТПХ в нашем исследовании не превышала таковую в других центрах, согласно имеющимся опубликованным данным [12]. Развитие хронической РТПХ диагностировано у 1 пациента, как уже отмечено выше, погибшего через год после повторной ТГСК.

В настоящее время успехи в ведении больных с ХГБ после ТГСК, вероятно, связаны с совершенствованием сопроводительной терапии: назначением специфических антимикобактериальных препаратов пациентам с БЦЖ-инфекцией в анамнезе, применением современных антимикотических средств, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью, использованием таргетных препаратов (абатацепт, тоцилизумаб) для профилактики РТПХ и подавления цитокиновых реакций при развитии синдрома системного воспалительного ответа.

Учитывая редкость заболевания, данные о результатах ТГСК при ХГБ, охватывают годы или даже десятилетия наблюдения за пациентами. Однако по мере накопления данных с течением времени становится лучше понимание влияния интенсивности кондиционирования и типа донора на выживаемость больных. Согласно результатам опубликованных исследований, при ТГСК у пациентов с ХГБ используются как миелоаблативные режимы кондиционирования, так и режимы со сниженной интенсивностью. Для трансплантации, сопряженной с высоким риском отторжения трансплантата (например, при наличии альтернативного донора), миелоаблативные режимы по-прежнему остаются предпочтительными. Тем не менее качественные исследования, в которых бы миелоаблативные режимы кондиционирования сравнивались с режимами сниженной интенсивности, пока не выполнены. Поэтому вопрос о том, какая интенсивность кондиционирования является оптимальной для пациентов с ХГБ, пока остается без ответа [13]. В нашем исследовании в группе больных, получивших в кондиционировании комбинацию тресульфана, мелфалана и флударабина, было зна-

чимо меньше случаев персистенции смешанного химеризма и неблагоприятных событий (отторжение) по сравнению с группой пациентов, в которой мелфалан был исключен из режима кондиционирования или заменен на тиотефу, – 15,5 % против 66,7 % ($p = 0,025$). Однако следует с осторожностью трактовать полученные данные в связи с малым числом больных в группах сравнения. Тем не менее дальнейшая ориентация на использование треосульфана, мелфалана и флударабина в кондиционировании, возможно, позволит достичь полного донорского химеризма у большей части пациентов.

Открытым остается вопрос о влиянии смешанного химеризма после ТГСК у пациентов с ХГБ на отдаленные результаты трансплантации. Так, В.Е. Marciano et al. [14] провели исследование нейтрофилов у 162 женщин – носительниц гена ХГБ. Хотя этот клинический сценарий отличается от восстановления гемопоэза после ТГСК, в некоторых аспектах Х-сцепленные носители имеют сходство с посттрансплантационными пациентами со смешанным донорским химеризмом в миелоидной линии, когда определяются одновременно популяции нейтрофилов ХГБ и нормальных нейтрофилов. У Х-сцепленных женщин носительниц с менее чем 20 % дигидрорадамин-позитивных (DHR) нейтрофилов был значительно выше риск инфекционных заболеваний. При этом развитие аутоиммунных/воспалительных заболеваний вообще не зависело от доли DHR-позитивных нейтрофилов. Эти данные позволили предположить, что пациенты с низким донорским миелоидным химеризмом (< 20 %) могут подвергаться риску инфекции и что постоянное присутствие нейтрофилов реципиента может вызывать пожизненный риск развития воспаления. В исследовании М. Parta et al. изучался непосредственно посттрансплантационный химеризм у больных с ХГБ, была обнаружена статистическая значимость для улучшения результатов ТГСК при

увеличении донорского химеризма по миелоидной и НК-клеточной линиям, при этом зависимости от химеризма по CD3-клеточной линии не выявлено [15]. Однако необходимы дополнительные исследования в этой области, чтобы определить, связан ли смешанный химеризм с риском персистенции или развития *de novo* аутоиммунных проявлений.

Заключение

В целом результаты алло-ТГСК у пациентов с ХГБ, как по данным опубликованных исследований, так и на основании анализа опыта нашего Центра, можно назвать удовлетворительными. В нашем исследовании полностью отсутствовала трансплантационно-ассоциированная летальность, тяжесть предтрансплантационных инфекционных осложнений не влияла на течение посттрансплантационного периода, а неблагоприятный исход ТГСК был связан с неполной HLA-совместимостью донора и реципиента, а также с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью. Следует ожидать, что выживаемость (ОВ и БСВ) пациентов с ХГБ после ТГСК, а также их качество жизни будут улучшаться, благодаря накоплению опыта трансплантационными центрами, оптимизации подходов к режимам кондиционирования и подбору доноров, совершенствованию сопроводительной терапии. Необходимо дальнейшее проведение исследований по сравнению различных режимов кондиционирования, оптимизации подбора и дозирования как химиотерапевтических, так и лимфодеплетирующих агентов. Кроме того, прогресс в изучении клеточных рецепторов и клеточных сигнальных путей, ответственных за развитие РТПХ, способствует появлению все большего числа таргетных препаратов для ее профилактики и лечения. Таким образом, вероятнее всего, будущее пациентов с ХГБ связано со значительными успехами в терапии и повышением качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kang E.M., Marciano B.E., DeRavin S., Zarembek K.A., Holland S.M., Malech H.L. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin. Immunol* 2011;127(6):1319–26. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.028.
- Mouy R., Veber F., Blanche S., Donadieu J., Brauner R., Levron J.C., Griscelli C., Fischer A. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):998–1003. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82023-2.
- Finn A., Hadzić N., Morgan G., Strobel S., Levinsky R.J. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 1990;65(9):942–5. doi: 10.1136/adc.65.9.942.
- Liese J., Kloos S., Jendrossek V., Petropoulou T., Wintergerst U., Notheis G., Gahr M., Belohradsky B.H. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 2000;137(5):687–93. doi: 10.1067/mpd.2000.109112.
- Jones L.B., McGrogan P., Flood T.J., Gennery A.R., Morton L., Thrasher A., Goldblatt D., Parker L., Cant A.J. Chronic Granulomatous Disease in the UK and Ireland – A comprehensive national patient based registry. *Clin Exp Immunol* 2008;152(2):211–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03644.x.
- Martire B., Rondelli R., Soresina A., Pignata C., Broccoletti T., Finocchi A., Rossi P., Gattorno M., Rabusin M., Azzari C., Dellepiane R.M., Pietrogrande M.C., Trizzino A., Di Bartolomeo P., Martino S., Carpino L., Cossu F., Locatelli F., Maccario R., Pierani P., Putti M.C., Stabile A., Notarangelo L.D., Ugazio A.G., Plebani A., De Mattia D.; IPINET (Italian Network for Primary Immunodeficiencies). Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin. Immunol* 2008;126(2):155–64. doi: 10.1016/j.clim.2007.09.008.
- Schäppi M.G., Smith V.V., Goldblatt D., Lindley K.J., Milla P.J. Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 2001;84(2):147–51. doi: 10.1136/adc.84.2.147.
- Walther M.M., Malech H., Berman A., Choyke P., Venzon D.J., Linehan W.M., Gallin J.I. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992;147(5):1314–8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37552-3.
- van den Berg J.M., van Koppen E., Ahlin A., Belohradsky B.H., Bernatowska E., Corbeel L., Español T., Fischer A., Kurenko-Deptuch M., Mouy R., Petropoulou T., Roesler J., Seger R., Stasia M.J., Valerius N.H., Weening R.S., Wolach B., Roos D., Kuijpers T.W. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4(4):e5234. doi: 10.1371/journal.pone.0005234.
- Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B. Jr., Boyle J., Curnutte J., Gallin J.I., Malech H.L., Holland S.M., Ochs H., Quie P., Buckley R.H., Foster C.B., Chanock S.J., Dickler H. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(3):155–69. doi: 10.1097/00005792-200005000-00003.
- Martinez C.A., Shah S., Shearer W.T., Rosenblatt H.M., Paul M.E., Chinen J., Leung K.S., Kennedy-Nasser A., Brenner M.K., Heslop H.E., Liu H., Wu M.F., Hanson I.C., Krance R.A. Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):176–83. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.005.
- Soncini E., Slatter M.A., Jones L.B., Hughes S., Hodges S., Flood T.J., Barge D., Spickett G.P., Jackson G.H., Collin M.P., Abinun M., Cant A.J., Gennery A.R. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009;145(1):73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07614.x.
- Connelly J.A., Marsh R., Parikh S., Talano J.A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic granulomatous disease: controversies and state of the art. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(suppl 1):S31–9. doi: 10.1093/jpids/piy015.
- Marciano B.E., Zerbe C.S., Falcone E.L., Ding L., DeRavin S.S., Daub J., Kreuzburg S., Yockey L., Hunsberger S., Foruraghi L., Barnhart L.A., Matharu K., Anderson V., Darnell D.N., Frein C., Fink D.L., Lau K.P., Long Priel D.A., Gallin J.I., Malech H.L., Uzel G., Freeman A.F., Kuhns D.B., Rosenzweig S.D., Holland S.M. X-linked carriers of chronic granulomatous disease: Illness, lyonization, and stability. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):365–71. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.035.
- Parta M., Kelly C., Kwatema N., Theobald N., Hilligoss D., Qin J., Kuhns D.B., Zerbe C., Holland S.M., Malech H., Kang E.M. Allogeneic reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease: a single-center prospective trial. *J Clin Immunol* 2017;37(6):548–58. doi: 10.1007/s10875-017-0422-6.

Статья поступила в редакцию: 22.03.2020. Принята в печать: 04.05.2020.
 Article was received by the editorial staff: 22.03.2020. Accepted for publication: 04.05.2020.

Применение полностью имплантируемых венозных порт-систем у детей в гематологической клинике

А.В. Лянгузов, С.Л. Калинина, О.Ю. Сергунина,
С.В. Игнатъев, О.М. Целоусова, Е.А. Васкина, И.П. Татаурова

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72

Контактные данные: Алексей Владимирович Лянгузов dedalex@bk.ru

Актуальность. Надежный долгосрочный венозный доступ является одним из важнейших условий для успешной программной терапии гемобластозов у детей. По сравнению с периферическими катетерами безопасный и удобный доступ к центральной вене позволяет проводить химиотерапию, сопроводительное лечение, парентеральное питание, трансфузии компонентов крови, уменьшая вероятность развития флебитов и редукции периферической венозной сети. Применение такого вида длительного венозного доступа, как полностью имплантируемая венозная порт-система (ПИВПС), снижает риск тяжелых осложнений, связанных с повторными катетеризациями центральной вены, и улучшает качество жизни пациентов.

Цель исследования – ретроспективная оценка опыта использования и анализ осложнений ПИВПС у детей с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проанализированы данные 61 пациента детской гематологической клиники, которым установлены ПИВПС.

Результаты. Периоперационные осложнения развились у 3 (4,9 %) больных. Медиана времени использования порт-систем составила 679 катетеро-дней. Отсроченные осложнения, требующие удаления ПИВПС, развились у 8 (13,1 %) пациентов. Инфекционные осложнения послужили причиной удаления устройства у 3 (2,9 %) больных, осложнения механического характера – у 5 (8,2 %). Тромботических осложнений не зафиксировано.

Выводы. Использование венозных порт-систем у детей с онкогематологическими заболеваниями в течение длительного периода времени является эффективным и безопасным методом обеспечения центрального венозного доступа.

Ключевые слова: дети, онкогематология, химиотерапия, центральный венозный доступ, полностью имплантируемое устройство, катетер-ассоциированные осложнения

Для цитирования: Лянгузов А.В., Калинина С.Л., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Целоусова О.М., Васкина Е.А., Татаурова И.П. Применение полностью имплантируемых венозных порт-систем у детей в гематологической клинике. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):35–41.

Use of totally implantable venous port systems in children hematology clinic

A.V. Lyanguzov, S.L. Kalinina, O.Yu. Sergunina, S.V. Ignatyev, O.M. Tselousova, E.A. Vaskina, I.P. Tataurova

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency;
72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia

Relevance. Reliable and long-term venous access is one of the most important condition for a successful leukemia therapy in children. Safe and convenient access to a central vein allows to provide chemotherapy, adjuvant treatment, parenteral nutrition and blood transfusion. It decreases the likelihood of phlebitis development and reduction of the peripheral venous network in comparison with peripheral venous access. The use of totally implantable venous port systems reduces risks of severe complications associated with re-catheterization of the central vein thus it improves patient's quality of life.

The purpose of the study is a retrospective assessment of the experience of use and analysis of the complications of totally implantable venous port systems in children with diseases of the blood system.

Materials and methods. The data of 61 patients of the pediatric hematology clinic with venous port systems have been analyzed.

Results. Perioperative complications developed in 3 (4.9 %) patients Median time of using of port systems was 679 catheter-days. Delayed complications requiring removal of the device developed in 8 (13.1 %) patients. Infectious complications were the reason for device removal in 3 (2.9 %) patients, mechanical complications in 5 (8.2 %) patients. No thrombotic complications were found.

Conclusions. The use of venous port systems in children with hematologic diseases for a long period of time is an effective and safe way for central venous access providing.

Key words: children, oncohematology, chemotherapy, central venous access, fully implantable device, catheter-related complications

For citation: Lyanguzov A.V., Kalinina S.L., Sergunina O.Yu., Ignatyev S.V., Tselousova O.M., Vaskina E.A., Tataurova I.P. Use of totally implantable venous port systems in children hematology clinic. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):35–41.

Информация об авторах

А.В. Лянгузов: к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела химиотерапии и трансплантации костного мозга КНИИГиПК, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-код: 9887-8608

С.Л. Калинина: заведующая отделением анестезиологии и реанимации КНИИГиПК, e-mail: kalinina@niigpk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5775-3471>, SPIN-код: 1891-1860
 О.Ю. Сергунина: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации КНИИГиПК, e-mail: sergu05@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4056-1323>, SPIN-код: 7228-8963
 С.В. Игнатьев: к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела химиотерапии и трансплантации костного мозга КНИИГиПК, e-mail: feb74@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-код: 7656-3876
 О.М. Целоусова: к.м.н., заведующая детским отделением гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-код: 5177-8963
 Е.А. Васкина: к.м.н., врач-гематолог детского отделения гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: vaskina_e@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8274-6732>, SPIN-код: 3052-0776
 И.П. Татаурова: врач-гематолог детского отделения гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: irinatatayrova2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2566-9371>

Information about the authors

A.V. Lyanguzov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Scientific and Clinical Department Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-code: 9887-8608
 S.L. Kalinina: Head of Anesthesiology and Reanimatology Department Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: kalinina@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5775-3471>, SPIN-code: 1891-1860
 O.Yu. Sergunina: Anesthesiologist and Reanimatologist Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: sergu05@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4056-1323>, SPIN-code: 7228-8932
 S.V. Ignatyev: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific and Clinical Department Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: feb74@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-code: 7656-3876
 O.M. Tselousova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Children's Department of Hematology and Chemotherapy Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-code: 5177-8963
 E.A. Vaskina: Cand. of Sci. (Med.), Children Hematologist Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: vaskina_e@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8274-6732>, SPIN-code: 3052-0776
 I.P. Tataurova: Children Hematologist Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency, e-mail: irinatatayrova2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2566-9371>

Вклад авторов

А.В. Лянгузов: разработка дизайна статьи, анализ и интерпретация научного материала, написание текста рукописи
 С.Л. Калинина, О.Ю. Сергунина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, описание клинических случаев
 С.В. Игнатьев: анализ научного материала, научное редактирование статьи
 О.М. Целоусова: анализ полученных данных, литературное редактирование статьи
 Е.А. Васкина, И.П. Татаурова: регистрация, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами

Authors' contributions

A.V. Lyanguzov: article design development, data analysis and interpretation, writing the text of the article
 S.L. Kalinina, O.Yu. Sergunina: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, description of the clinical cases
 S.V. Ignatyev: analysis of scientific material, scientific edition of the article
 O.M. Tselousova: analysis of the data obtained, literary edition of the article
 E.A. Vaskina, I.P. Tataurova: registration, processing and provision of patient follow-up data

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

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

Актуальность

Успехи в лечении злокачественных опухолей у детей связаны с применением длительной комбинированной терапии, включающей в себя химиотерапию (ХТ), назначение таргетных препаратов. Надежный долгосрочный венозный доступ является одним из важнейших условий для эффективной реализации программного лечения гемобластозов у детей. По сравнению с периферическими катетерами безопасный и удобный доступ к центральной вене в онкопедиатрии позволяет проводить ХТ, сопроводительное лечение, парентеральное питание, трансфузии компонентов крови, снижая вероятность развития флебитов и редукции периферической венозной сети [1]. Неоднократная катетеризация центральных вен при повторных курсах ХТ повышает риск осложнений [2]. Значительный прогресс в лечении детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, в последние десятилетия обеспечило возрастающее использование как долгосрочных, так и средних по

длительности устройств сосудистого доступа [3]. Это привело к снижению частоты развития рубцово-стенотических изменений сосудов вследствие уменьшения количества повторных катетеризаций. Туннелируемые центральные венозные катетеры [4, 5], предложенные в 70-х годах прошлого века, впервые позволили обеспечить возможность длительного доступа к центральной вене. Наряду с преимуществами этих устройств, имеется ряд существенных недостатков, обусловленных нахождением проксимальной части катетера. Высок риск развития инфекций кожи и подкожной клетчатки. Существует вероятность повреждения и отрыва проксимальной части катетера в результате физической активности пациента [6].

Важным этапом эволюции методики обеспечения центрального венозного доступа стало появление в 1982 г. [7] полностью имплантируемых венозных порт-систем (ПИВПС). В связи с простотой ухода, пожеланиями пациентов и возможностью продол-

жительного использования ПИВПС рекомендованы в качестве наиболее подходящего доступа к центральной вене у детей с онкологическими заболеваниями [8]. Серьезным преимуществом при эксплуатации этих устройств является отсутствие ограничения нормальной физической активности пациента. После окончания инфузии и извлечения иглы больной может вернуться к привычному образу жизни и даже принимать водные процедуры [9]. С 90-х годов прошлого века за рубежом началось активное применение таких систем для проведения длительной ХТ при онкологических заболеваниях у детей.

Вместе с тем необходимо отметить, что имплантация катетеров у детей проводится в условиях общей анестезии. В процессе манипуляции возможно развитие пневмоторакса, гемоторакса, гематомы, воздушной эмболии и других осложнений [10]. По данным R. Vabu et al., использование ПИВПС в ряде случаев может сопровождаться дислокацией катетера в сосудистом русле, прорезыванием камеры порта через кожные покровы. Возможен переворот камеры порт-системы (“port mobile”) при ее повышенной подвижности в ложе [11]. В литературе имеются указания на то, что эксплуатация ПИВПС у детей, страдающих гемобластомами, сопровождается инфекционными осложнениями чаще, чем при солидных опухолях [12]. Это может быть связано с интенсивной цитостатической терапией, которая может вызвать развитие глубокой цитопении (гематологическая токсичность IV степени по СТС-NCIC) [13] и явления выраженного иммунодефицита.

Известно, что неопластический процесс – потенциально прокоагулянтное состояние [14]. Венозные тромбозы эпизоды у детей достаточно редки и не превышают 0,7 случая на 100 000 детского населения в год, однако у детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, число регистрируемых тромбозов гораздо выше [15]. Это связано с явлениями гиперкоагуляции, угнетением фибринолиза, повышенной генерацией тромбина в ответ на выработку прокоагулянтов опухолевыми клетками. Центральный венозный катетер является наиболее частой причиной венозных тромбозов и эмболий у детей с онкологическими заболеваниями. По данным R.A. Schoot et al. [16], симптоматические катетер-ассоциированные тромбозы выявляются у этой категории больных с частотой от 2,6 до 36,7 %, асимптоматические – от 5,9 до 43 %.

Цель исследования – ретроспективная оценка опыта использования и анализ осложнений ПИВПС у детей с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 61 ребенок в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана – 4 года), которым в период с 2008 по 2018 г. произведена имплантация ПИВПС; из них мужского пола – 23 (38 %), женского – 38 (62 %). Острый лимфобластный лейкоз

(ОЛЛ) диагностирован у 55 (90 %) больных, злокачественный гистиоцитоз – у 3 (5 %), острый миелоидный лейкоз – у 1 (1,7 %), опухоль головного мозга – у 1 (1,7 %), большая талассемия – у 1 (1,7 %) пациента.

Предоперационная подготовка включала нормализацию показателей коагулограммы и достижение уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Установка порта производилась в операционной в условиях общей анестезии. Использовали порт-системы Celsite® ST301, Celsite® ST305, Celsite® Babyport® (B. Braun Medical, France). У 38 (62 %) пациентов доступом послужила правая подключичная вена, у 14 (23 %) – правая внутренняя яремная, у 6 (10 %) – левая подключичная, у 3 (5 %) – левая внутренняя яремная. Для ультразвуковой (УЗИ) навигации использовали сканнер MySono U6 (Samsung Medison, Korea). В целях верификации положения катетера применяли рентгенографию. Ложе камеры порта формировали в подкожной клетчатке верхне-грудной области ипсилатерально. Катетер туннелизировали под кожей и соединяли с камерой порта, которая погружалась в ложе. Кожный разрез ушивали. Мембрану порта пунктировали иглой Губера, доступ начинали использовать сразу. После проведенного курса лечения порт-система промывалась 10 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и заполнялась раствором, содержащим гепарин (100 Ед/мл), или комплексным препаратом, состоящим из 4 % цитрата натрия, гепарина (100 Ед/мл) и антимикробного средства циклотуролидина, иглу извлекали. Перед началом следующего курса ХТ мембрана камеры порта вновь пунктировалась через кожу иглой Губера. Доступ начинал использоваться после аспирации раствора, заполняющего порт-систему. Установка игл Губера и инфузионных систем осуществлялась в асептических условиях с последующим наблюдением за пациентом в стационаре.

Результаты и обсуждение

Период функционирования ПИВПС варьировал от 8 до 1317 катетеро-дней, медиана – 679 катетеро-дней. Общая продолжительность использования ПИВПС у всех пациентов составила 30 286 катетеро-дней. Результаты имплантаций ПИВПС представлены в табл. 1.

Периоперационный период осложнился у 3 (4,9 %) больных. У 1 пациентки развилось кровотечение из ложа камеры порт-системы, несмотря на удовлетворительные показатели гемостаза. Проведена ревизия ложа для обеспечения местного гемостаза. У 2 (3,3 %) больных при постановке ПИВПС в результате случайной пункции подключичной артерии развилась подкожная гематома. ПИВПС удалось сохранить, используя консервативную тактику лечения. В целях уменьшения количества осложнений при обеспечении доступа к центральной вене внедрена УЗИ-навигация. Доказано, что применение УЗИ снижает риск таких ранних осложнений, как повреждение артерии и пневмоторакс [17]. В последние годы мы отдаем

Таблица 1. Результаты имплантации порт-систем у детей в гематологической клинике

Table 1. Results of port-system implantations in children in a hematology clinic

Период эксплуатации порт-системы (катетеро-дни) <i>Port system operation period (catheter days)</i>	Для всех пациентов (n = 61) <i>For all patients</i>	30 286
	Медиана (min–max) <i>Median</i>	679 (8–1317)
Причина окончания использования (удаления) порт-системы <i>The reason for the end use (removal) of the port system</i>	Окончание курса ХТ <i>End of chemotherapy course</i>	35 (57 %)
	Смерть от основного заболевания <i>Death from underlying disease</i>	5 (8 %)
	Инфекционные осложнения <i>Infectious complications</i>	3 (5 %)
	Осложнения механического характера <i>Mechanical complications</i>	6 (10 %)
	Используются в настоящее время <i>Currently used</i>	12 (20 %)

предпочтение катетеризации внутренней яремной вены. УЗИ позволяет оценить диаметр этой вены, особенности ее строения, синтопические взаимоотношения с внутренней сонной артерией. Использование УЗИ-навигации позволило снизить количество безуспешных попыток пункции вены более чем в 2 раза по сравнению с пункцией по визуальным анатомическим ориентирам. Несмотря на применение методов интраоперационной визуализации, у 1 пациента попытка установки ПИВПС не увенчалась успехом (см. клиническое наблюдение № 1).

Клиническое наблюдение № 1

Пациент К., 2 года, диагноз ОЛЛ, В2-вариант. Комплексная ХТ по протоколу ОЛЛ-МБ-15. Для проведения длительной поддерживающей ХТ выполнена попытка установки ПИВПС. В процессе манипуляции правильное позиционирование дистальной части катетера оказалось невозможным. После успешной пункции правой внутренней яремной вены не удалось ввести проводник катетера по ходу сосудистого русла. При доступе через левую внутреннюю яремную вену провести катетер до места впадения верхней полой вены в правое предсердие оказалось невыполнимым. Аспирация крови из катетера при этом была свободной (рис. 1).

После пункции левой подключичной вены катетер дислоцировался в левую яремную вену, несмотря на попытки изменить его положение при помощи проводника и позиционирования головы (рис. 2).

Для предотвращения таких фатальных осложнений, как двусторонний пневмоторакс, от пункции правой подключичной вены решено воздержаться. Наиболее вероятными причинами неудачи могли быть анатомические аномалии сосудов либо наличие клапанов внутренней яремной вены [18], препятствующих нормальному позиционированию катетера.

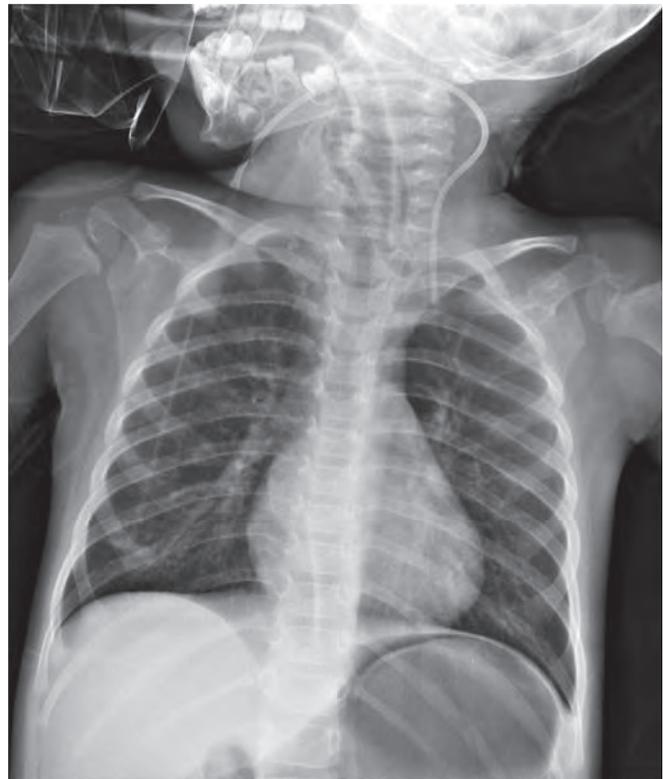


Рис. 1. Невозможность проведения катетера до места впадения верхней полой вены в правое предсердие

Fig. 1. The impossibility of catheter placement into the superior vena cava junction with right atrium

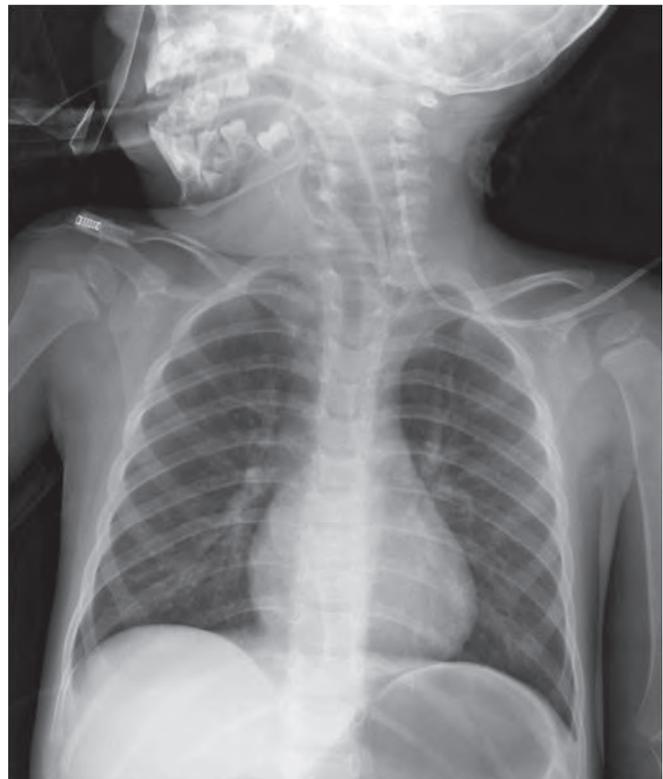


Рис. 2. Дислокация дистального отрезка катетера из левого подключичного доступа в левую яремную вену

Fig. 2. Dislocation of the catheter tip to the left jugular vein from the left subclavian access

Клиническое наблюдение № 2

Больная А., 12 лет, диагноз ОЛЛ, В2-вариант. Группы I(12,21). Имплантация выполнена на 8-й день 1-го курса консолидирующей ХТ. Показатели гемограммы, коагулограммы и биохимических исследований до имплантации – в пределах нормы. Манипуляция выполнена в операционной в условиях ингаляционной анестезии севофлураном. Через 2 ч после установки ПИВПС развился озноб с повышением температуры тела до 38,6 °С, цианоз кожных покровов. Дыхание в легких везикулярное, без хрипов. Частота дыханий 24/мин. Периферическая сатурация кислородом артериальной крови – 89 %. Тахикардия до 120/мин, артериальное давление – 95/60 мм рт. ст. В общем анализе крови: уровень гемоглобина – 108 г/л, количество эритроцитов – $3,36 \times 10^{12}/л$, число лейкоцитов – $3,95 \times 10^9/л$, количество тромбоцитов – $674 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 0,139 г/л (норма до 0,005 г/л), прокальцитонина (ПКТ) до 19 нг/мл (норма до 1 нг/мл). На контрольной рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Проводилась дифференциальная диагностика дебюта сепсиса, лихорадочной реакции на попадание эндотоксина (контаминацию). Злокачественная гипертермия исключена ввиду неоднократно проведенной ранее ингаляционной анестезии с применением севофлурана. Пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. Проводимое лечение включало в себя респираторную поддержку (увлажненный кислород через носовые канюли 3–5 л/мин), эмпирическую антибактериальную терапию (амикацин, цефепим в возрастных дозировках) с учетом чувствительности госпитальной микрофлоры, антигистаминные препараты. Симптоматика купировалась в течение нескольких часов, уровень СРБ нормализовался на 3-и сутки, ПКТ – на 5-е сутки после имплантации. Исследование на стерильность образцов крови, взятых из порт-системы и из периферической вены, роста микрофлоры не выявило. От удаления порт-системы решено воздержаться. В процессе дальнейшего лечения лихорадка не рецидивировала. Воспалительных изменений в месте установки ПИВПС не развилось. Курс консолидирующей ХТ у пациентки завершен. Выписана домой в удовлетворительном состоянии через 14 дней после имплантации.

Результаты

В результате эксплуатации ПИВПС у детей выявлены осложнения инфекционного и механического характера. Отсроченные осложнения, требующие удаления ПИВПС, развились у 8 (13,1 %) пациентов (0,26 случая на 1000 катетеро-дней). Спектр осложнений представлен в табл. 2.

Порт-ассоциированные инфекции явились показанием к удалению ПИВПС у 3 (4,9 %) пациентов (0,1 случая на 1000 катетеро-дней). У 1 больного развилось воспаление мягких тканей в области камеры порта на 93-е сутки, у 2 пациентов причиной удаления

Таблица 2. Осложнения, потребовавшие удаления порт-системы
 Table 2. Complications requiring port-system removal

Вид осложнения Type of complication	Число пациентов (%) Number of patients
Длительная лихорадка неясного генеза Prolonged fever of unknown origin	2 (3,3)
Воспаление мягких тканей Soft tissue inflammation	1 (1,6)
Экстравазация медикаментов Extravasation of medicines	2 (3,3)
Дислокация дистального конца катетера Dislocation of the distal end of the catheter	1 (1,6)
Прорезывание камеры порта Teething port camera	2 (3,3)

на 142-е и 332-е сутки была длительная лихорадка при отсутствии очагов инфекции и отрицательных результатах бактериологического и микологического исследований образцов крови, полученных из периферической вены и порт-системы. После удаления ПИВПС явления лихорадки купировались. Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые указывают на частоту развития инфекционных осложнений 2,5–9 % [19]. У 1 пациентки отмечена лихорадочная реакция, развившаяся в раннем послеоперационном периоде (см. клиническое наблюдение № 2).

Несмотря на высокую вероятность тромботических осложнений у онкогематологических больных [20, 21], явлений симптоматического катетер-ассоциированного тромбоза в исследуемой группе не выявлено. Окклюзия порт-системы развилась у 7 (11 %) обследованных детей. Применение фибринолитических препаратов, содержащих урокиназу, позволило восстановить проходимость катетера у всех пациентов. Для предотвращения системного эффекта препаратов урокиназы у детей необходимо ограничить количество вводимого раствора объемом камеры порта и катетера. Недопустимо оказывать чрезмерное давление на поршень шприца во избежание разрыва катетера. В большинстве случаев использование комплексного раствора, содержащего гепарин (100 Ед/мл), цитрат и антимикробный препарат циклоауролидин, служит эффективным методом поддержания проходимости порт-системы. Тромбоэмболических осложнений в исследуемой группе не зарегистрировано.

Осложнения механического характера зафиксированы у 5 (8,2 %) пациентов (0,17 случая на 1000 катетеро-дней). Экстравазация вводимых препаратов развилась у 2 (3,3 %) больных на 8-й и 327-й дни. Нарушение целостности катетера с попаданием инфузата в подкожную клетчатку подтверждено рентгенологическим исследованием с контрастированием, ПИВПС удалены. У 2 (3,3 %) обследованных произошло прорезывание камеры порта на кожу. По данным литературы, создание ложа порта в подкожной клетчатке слишком поверхностно ведет к повышенному риску развития эрозии кожи над камерой устройства [22].

Для предотвращения этого осложнения у пациентов с астеническим типом телосложения В.Е. Cil et al. рекомендуют использовать порт-системы с низкопрофильной камерой либо размещать камеру под фасцией большой грудной мышцы [23]. У 1 больного причиной удаления ПИВПС послужила дислокация дистального конца катетера в левую яремную вену на 111-е сутки.

По данным ряда авторов, при использовании в качестве доступа подключичной вены возможно развитие так называемого pinch-off синдрома, когда происходит механическое повреждение катетера между ключицей и первым ребром с отрывом и дислокацией дистальной части по ходу кровотока [24]. Несмотря на частое использование в качестве доступа подключичной вены, до внедрения УЗИ-навигации случаев отрыва дистальной части катетера в исследуемой группе не отмечено. Для предупреждения развития этого осложнения приоритет следует отдавать доступу

через внутреннюю яремную вену либо выбирать место пункции подключичной вены максимально латерально [25].

Заключение

Имплантиция ПИВПС у детей с онкогематологическими заболеваниями является эффективным способом обеспечения длительного центрального венозного доступа. Учитывая низкую частоту развития осложнений (0,26 случая на 1000 катетеро-дней), использование ПИВПС можно считать приоритетным у этой категории больных. В подавляющем большинстве случаев ПИВПС выполняют свою функцию длительный период вплоть до окончания лечения. Применение этого устройства позволяет снизить риск развития пневмоторакса и других тяжелых осложнений, связанных с повторными катетеризациями центральной вены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ince E., Oğuzkurt P., Temiz A., Ezer S.S., Gezer H.Ö., Yazici N., Hiçsönmez A. Complications of total implantable access ports and efficacy of Taurolidine-citrate lock solution against catheter-related infections. *Afr J Paediatr Surg* 2014;11(2):138–42. doi: 10.4103/0189-6725.132806.
- Kornbau C., Lee K.C., Hughes G.D., Firstenberg M.S. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;5(3):170–8. doi: 10.4103/2229-5151.164940.
- Crocoli A., Tornesello A., Pittiruti M., Barone A., Muggeo P., Inserra A., Molinari A.C., Grillenzoni V., Durante V., Cicalese M.P., Zanazzo G.A., Cesaro S. Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *J Vasc Access* 2015;16(2):130–6. doi: 10.5301/jva.5000314.
- Broviac J.W., Cole J.J., Scribner B.H. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136:602–6. PMID: 4632149.
- Hickman R.O., Buckner C.D., Clift R.A., Sanders J.E., Stewart P., Thomas E.D. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:871–5. PMID: 109934.
- Nam S-H., MD, Kim D-Y., Kim S-C., Kim I-K. Complications and Risk Factors of Infection in Pediatric Hemato-Oncology Patients With Totally Implantable Access Ports (TIAPs). *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:546–51. doi: 10.1002/pbc.22286.
- Niederhuber J.E., Ensminger W., Gyves J.W., Liepman M., Doan K., Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 1982;92:706–12. PMID: 7123491.
- Munro F.D., Gillett P.M., Wratten J.C., Shaw M.P., Thomas A., MacKinlay G.A., Wallace W.H. Totally implantable central venous access devices for paediatric hematology-oncology patients. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:377–81. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199910)33:4<377::aid-mpo6>3.0.co;2-x.
- Heibl C., Trommet V., Burgstaller S., Mayrbauer B., Baldinger C., Koplmüller R., Kuhr T., Wimmer L., Thaler J. Complications associated with the use of Port-a-Caths in patients with malignant or haematological disease: a single-centre prospective analysis. *Eur J Cancer* 2010;19:676–81. doi: 10.1111/j.1365-2354.2009.01115.x.
- Rykov M.Y., Polyakov V.G. Implantable venous ports in pediatric oncology: experience of single institution in Russia. *J Vasc Access* 2016;17(4):345–7. doi: 10.5301/jva.5000556.
- Babu R., Spicer R.D. Implanted vascular access devices (ports) in children: Complications and their prevention. *Pediatr Surg Int* 2002;18:50–3. doi: 10.1007/s003830200011.
- Samaras P., Dold S., Braun J., Kestenholz P., Breitenstein S., Imhof A., Renner C., Stenner-Liewen F., Pestalozzi B.C. Infectious Port Complications Are More Frequent in Younger Patients with Hematologic Malignancies than in Solid Tumor Patients. *Oncology* 2008;74:237–44. doi: 10.1159/000151393.
- Лянгузов А.В., Колотилов Л.В., Загоскина Т.П. Рабдомиолиз у больных гемобластозами в процессе интенсивной химиотерапии. *Общая реаниматология* 2009;5(4):60–5. doi: 10.15360/1813-9779-2009-4-60. [Lyanguzov A.V., Kolotilov L.V., Zagoskina T.P. Rhabdomyolysis in Patients with Hemoblastoses during Intensive Chemotherapy. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2009;5(4):60–5. (In Russ.)].
- Napolitano M., Saccullo G., Marietta M., Carpenedo M., Castaman G., Cerchiara E., Chistolini A., Contino L., De Stefano V., Falanga A., Federici A.B., Rossi E., Santoro R., Siragusa S. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus* 2018;1–10. doi: 10.2450/2018.0143-18.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. [Электронный ресурс]: <http://www.nodgo.org/sites/default/files/34.%20Тромбозы.pdf> (дата обращения 17.04.2019). [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Jarkov P.A., Svirin P.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. M., 2015. [Electronic resource]: <http://www.nodgo.org/sites/default/files/34.%20Тромбозы.pdf> (appeal date 17.04.2019). (In Russ.)].
- Schoot R.A., van de Wetering M.D., Stijnen T., Tissing W.J., Michiels E., Abbink F.C., Raphael M.F., Heij H.A., Zwaan M., Lieverst J.A., Caron H.N., van Ommen H.; DCOG-Aristocats Supportive Care Working Group. Prevalence of symptomatic and asymptomatic thrombosis in pediatric oncology patients with tunneled central venous catheters. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1438–44. doi:10.1002/pbc.26036.
- Ляхин Р.Е., Антипин Э.Э., Баутин А.Е., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Теплых Б.А., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Закиров И.И. Катетеризация сосудов под контролем ультразвука. Клинические рекомендации ФАР. Утверждены Президиумом ФАР 04.04.2015. [Электронный ресурс]: <http://www.far.org.ru/recomendation> (дата обращения 11.04.2019). [Lahin R.E., Antipin E.E., Bautin A.E., Zabolotsky D.V., Koryachkin V.A., Teplykh B.A., Uvarov D.N., Ulrikh G.E., Zakirov I.I. Catheterization of the vessels under the control of ultrasound. Clinical recommendations FAR. Approved by the Presidium of FAR on 04.04.2015. [Electronic resource]: <http://www.far.org.ru/recomendation> (appeal date 11.04.2019). (In Russ.)].
- Dhanger S., Vaidyanathan B., Tripathy D.K. Internal jugular venous valve: well known, but mostly neglected. *Indian J Anaesth* 2016;60(8):602–3. doi: 10.4103/0019-5049.187813.
- Schwartz R.E., Groeger J., Coit D.G. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a retrospective analysis. *Cancer* 1997;79:1635–50. PMID: 9118051.

20. Tran H.A., Arellano M, Chamsuddin A., Flowers C., Heffner L.T., Langston A., Lechowicz M.J., Tindol A., Waller E., Winton E.F., Khoury H.J. Deep venous thromboses in patients with hematological malignancies after peripherally inserted central venous catheters. *Leukemia & Lymphoma* 2010;51(8):1473–7. doi: 10.3109/10428194.2010.481065.
21. Игнатьев С.В., Зотина Е.Н., Фокина Е.С., Лянгузов А.В., Лагунова О.Р., Ивашкина Е.П. Прокоагулянтный статус у больных неходжкинскими лимфомами. Тромбоз, гемостаз и реология 2018;3(75):35–40. doi: 10.25555/THR.2018.3.0849. [Ignatyev S.V., Zotina E.N., Fokina E.S., Lyanguzov A.V., Lagunova O.R., Ivashkina E.P. Procoagulative state in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2018;3(75):35–40. (In Russ.)].
22. Lorch H., Zwaan M., Kagel C., Weiss H.D. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24:180–4. doi: 10.1007/s002700001721.
23. Cil B.E., Canyiğit M., Peynircioğlu B., Hazirolan T., Carkaci S., Cekirge S., Balkanci F. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:93–8. PMID: 16752357.
24. Ilhan B.M., Sormaz İ.C., Türkay R. Pinch-Off Syndrome, a Rare Complication of Totally Implantable Venous Access Device Implantation: A Case Series and Literature Review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;51(5):333–7. doi:10.5090/kjtcs.2018.51.5.333.
25. Magney J.E., Flynn D.M., Parsons J.A., Staplin D.H., Chin-Purcell M.V., Milstein S., Hunter D.W. Anatomical mechanisms explaining damage to pacemaker leads, defibrillator leads, and failure of central venous catheters adjacent to the sternoclavicular joint. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(3):445–57. doi: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01607.x.

Статья поступила в редакцию: 02.03.2020. Принята в печать: 23.03.2020.

Article was received by the editorial staff: 02.03.2020. Accepted for publication: 23.03.2020.

Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации

Г.Б. Мовсисян^{1,2}, А.Н. Сурков^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Гоар Борисовна Мовсисян movsisyan@nczd.ru

Актуальность. Алгоритмы диагностики являются эффективным инструментом для раннего выявления и правильного мониторинга пациентов с редкой патологией.

Цель исследования — изучить эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные особенности болезни Гоше (БГ) у детей в Российской Федерации (РФ) для усовершенствования алгоритма ее диагностики в педиатрической когорте пациентов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование данных о детях с БГ, включенных в педиатрический регистр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Период учета данных — с 2006 по 2016 г.

Результаты. В базе данных зарегистрированы 115 детей с БГ. Распространенность заболевания составила 0,32 на 100 тыс. детского населения с преобладанием в Уральском и Северо-Кавказском федеральных округах. Только у 25 % пациентов диагноз подтверждается в течение 6 мес с момента первичного обращения. Семейный характер симптоматики установлен в 22 % случаев. Клинический полиморфизм БГ приводит к ошибочной трактовке диагноза при первичной обращаемости в 85 % случаев; проведению необоснованных диагностических и лечебных мероприятий, в том числе хирургических, в 70 % и 50 % случаев соответственно, таким образом, приводя к отсрочке установления правильного диагноза до 3,5 года и назначению адекватного лечения до 4 лет с момента обследования. Ключевые параметры диагностики БГ включают: поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100 % и гепатомегалии у 94,8 % пациентов; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1 % и тромбоцитопении у 91,3 %; изменение биомаркеров в виде повышения активностей хитотриозидазы у 94,0 % и аспаратаминотрансферазы у 51,0 %; концентрации ферритина у 70,6 %, на фоне снижения содержания железа у 60,5 % и показателей липидного обмена (холестерина у 54,0 % и липопротеидов высокой плотности у 85,0 %); удлинение в коагулограмме активированного частичного тромбопластинового времени у 66,2 % и протромбированного времени у 51,6 %; патологию костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43 % и 18 % больных соответственно; деформацию конечностей по типу «коля Эрленмейера» на рентгенограмме у 55,6 %; вовлечение центральной нервной системы у пациентов с БГ II и III типов в виде окуломоторной апраксии в 100 % случаев. Предложен усовершенствованный алгоритм диагностики БГ у детей.

Заключение. Оптимизация алгоритма диагностики БГ в педиатрии позволит улучшить оказание медицинской помощи детям с данной орфанной патологией в РФ.

Ключевые слова: болезнь Гоше, диагностика, дети, гепатоспленомегалия, цитопения, костные кризы, β -D-глюкозидаза, спленэктомия

Для цитирования: Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):42–53.

Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation

G.B. Movsisyan^{1,2}, A.N. Surkov^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2}, K.V. Savostyanov¹

¹National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2 Lomonosovskiy Prosp., Moscow, 119991, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Diagnostic algorithms are an effective tool for the early detection and proper monitoring of patients with a rare pathology.

The purpose of the study was to study the epidemiological, medical history, clinical and laboratory features of Gaucher disease (GD) in children in the Russian Federation (RF) to improve the algorithm for its diagnosis in a pediatric cohort of patients.

Materials and methods. A retrospective study of data on children with GD included in the pediatric registry of National Health Medical Research Center for Children of the Ministry of Health of Russia was conducted. The data recording period is from 2006 to 2016.

Results. The database contains 115 children with GD. The prevalence of the disease was 0.32 per 100 thousand children, with predominance in the Ural and North Caucasian federal districts. Only in 25 % of patients the diagnosis is confirmed within 6 months of the initial treatment. The family nature of the symptoms is established in 22 % of cases. Clinical polymorphism of GD leads to an erroneous interpretation of the diagnosis at primary reversibility in 85 % of cases; unjustified diagnostic and therapeutic measures, including surgical ones, in 70 % and 50 % of cases, respectively, thus leading to a delay in establishing the correct diagnosis up to 3.5 years and prescribing adequate treatment up to 4 years from the date of the examination. Key parameters for diagnosing GD include: damage to the parenchymal organs in the form of splenomegaly in 100 % and hepatomegaly in 94.8 % of patients; a change in hematological parameters in the form of anemia in 86.1 % and thrombocytopenia in 91.3 %; a change in biomarkers in the form of an increase in chitotriosidase activities in 94.0 % and aspartate aminotransferase in 51.0 %; ferritin concentration in 70.6 %, against a background of a decrease in iron content in 60.5 % and lipid metabolism (cholesterol in 54.0 % and high density lipoproteids in 85.0 %); elongation in the coagulogram of activated partial thromboplastin time in 66.2 % and prothrombotic time in 51.6 %; pathology of the skeletal system in the form of chronic bone pain and bone crises in 43 %

and 18 % of patients, respectively; limb deformity of the type of “Erlenmeyer flasks” on the radiograph in 55.6 %; involvement of the central nervous system in patients with type II and type III hypertension in the form of oculomotor apraxia in 100 % of cases. An improved algorithm for diagnosing GD in children is proposed.

Conclusion. Optimization of the algorithm for diagnosing GD in pediatrics will improve the provision of medical care to children with this orphan pathology in the RF.

Key words: Gaucher disease, diagnosis, children, hepatosplenomegaly, cytopenia, bone crises, β -D-glucosidase, splenectomy

For citation: Movsisyan G.B., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V. Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(2):42–53.

Информация об авторах

Г.Б. Мовсисян: к.м.н., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: movsisyan@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>, SPIN-код: 4478-8711

А.Н. Сурков: д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: surkov@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Л.С. Намазова-Баранова: академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lsnamazova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>, SPIN-код: 1312-2147

К.В. Савостьянов: к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, e-mail: savostyanovKV@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, SPIN-код: 6377-3090

Information about the authors

G.B. Movsisyan: Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician of the Gastroenterological Department with the Hepatological Group of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, Assistant Department of Faculty Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: movsisyan@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>, SPIN-code: 4478-8711

A.N. Surkov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department with the Hepatological Group of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: surkov@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

L.S. Namazova-Baranova: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, Head of Department of Faculty Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lsnamazova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>, SPIN-code: 1312-2147

K.V. Savostyanov: Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Cell Biology of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, e-mail: savostyanovKV@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, SPIN-code: 6377-3090

Вклад авторов

Г.Б. Мовсисян: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

А.Н. Сурков: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов: анализ полученных данных, научное редактирование статьи

Authors' contributions

G.B. Movsisyan: review of publications on the topic of the article, collecting material and analyzing the data obtained, preparing a list of references, writing the text of the article

A.N. Surkov: article design development, scientific editing of the article

L.S. Namazova-Baranova, K.V. Savostyanov: analyzing the data obtained, scientific editing of the article

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

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

Введение

Болезнь Гоше (БГ, глюкозилцерамидный липидоз, код по МКБ-10 – E75.2 Другие сфинголипидозы) – наиболее распространенная аутосомно-рецессивно наследуемая лизосомная патология, характеризующаяся количественным и/или качественным дефицитом активности катаболического фермента глюкоцереброзидазы (β -D-глюкозидазы), участвующего в процессе деградации продуктов клеточного обмена (как правило, клеток крови), что приводит к накоплению его метаболического субстрата (глюкоцереброзида) в макрофагах и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы (гистиоцитах селезенки, костного моз-

га и лимфатических узлов; купферовских клетках печени; остеокластах костной ткани; микроглии центральной нервной системы (ЦНС); альвеолярных макрофагах легких; меланоцитах кожи; гистиоцитах гастроинтестинального и мочеполового трактов и перитонеума) с последующей активацией T-клеточной системы и секрецией воспалительных цитокинов и цитотоксических медиаторов, лежащих в основе полиорганного поражения [1–3].

По последним данным, общепопуляционная распространенность БГ колеблется от 0,70 до 1,75 на 100 000, с наибольшей частотой встречаемости у евреев-ашкенази – от 1:450 до 1:2500 [1–6].

Многообразие сочетаний различных признаков при БГ дает широкий спектр клинических вариантов заболевания. Традиционная классификация БГ основывается на наличии, степени выраженности и скорости поражения ЦНС [1]. Выделяют 3 основных клинических варианта заболевания, среди которых БГ I типа (ненейропатическая форма) встречается в 90–95 % случаев с распространенностью 1:40 000 – 1:70 000 живых новорожденных, в то время как БГ II и III типов (острая и хроническая нейропатические формы) составляют соответственно 1–5 % и 5–10 % всех случаев заболевания, с частотой выявления 1:100 000 – 1:500 000 новорожденных [4, 5].

До настоящего времени в связи с различными комбинациями клинических признаков возникают сложности в диагностике БГ и дифференцировке ее вариантов, вследствие чего рядом исследователей предложены классификации, включающие подтипы заболевания. Трудность диагностики нередко определяется длительным клинически бессимптомным течением болезни у пациента и только подробный физикальный осмотр позволяет установить значимые отклонения в состоянии здоровья.

Известны более 450 различных мутаций гена *GBA*, приводящих к развитию заболевания. «Золотым стандартом» диагностики БГ является выявление снижения активности фермента β -D-глюкозидазы в лейкоцитах цельной крови или сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии. Однако подобная диагностика возможна лишь в оснащенных специальным оборудованием лабораториях, нередко удаленных от стационаров, что приводит к отсрочке назначения терапии [5–7].

Клиническое многообразие, неоднородность выраженности симптомов БГ и недостаточная информированность медицинского сообщества о патологии служат причиной диагностических ошибок, несвоевременного выявления заболевания и позднего начала эффективной терапии.

Спектр жалоб при БГ у ребенка многообразен. Заболевание наиболее вероятно у пациента с необъяснимым увеличением селезенки и печени, цитопенией и поражением костной системы. У детей, в отличие от взрослых, сочетание органомегалии, гематологических нарушений и патологии костной ткани встречается более часто, в большинстве случаев заболевание дебютирует двумя–тремя и более симптомами, однако их неспецифичность не позволяет своевременно предположить диагноз и направить ребенка на специализированное обследование [8–10].

Диагностика БГ сложна для клиницистов, поскольку заболевание является редким, имеет прогрессирующее течение и характеризуется вовлечением различных органов и систем. Врачи различных специальностей чаще всего исключают другую патологию и проводят множество необоснованных мероприятий для установления диагноза, тем самым отдаляя пациента от доступа к своевременной и над-

лежащей медицинской помощи. В связи с тем, что спленомегалия, тромбоцитопения и анемия являются распространенными симптомами БГ, таких пациентов часто направляют к гематологу. Согласно данным Международного регистра БГ от 2008 г., спленомегалия и тромбоцитопения были выявлены у 86 % и 60 % пациентов соответственно [10].

Следует отметить, что из-за неспецифичности симптомов БГ и отсутствия настороженности врачей диагностический поиск нередко может длиться до 10 лет, что приводит к развитию у пациентов тяжелых и даже фатальных осложнений. В некоторых случаях больной попадает на прием к врачу-специалисту уже при развитии выраженных изменений с необратимыми осложнениями в виде кровотечения и септического поражения вследствие тяжелой цитопении, остеопороза, переломов, асептических некрозов костей, легочной гипертензии и фиброза печени вследствие необоснованно проведенной спленэктомии. Раннее установление правильного диагноза в настоящее время обеспечивает пациентов доступным высокоэффективным патогенетическим лечением с применением ферментной заместительной терапии, которая безопасна и позволяет эффективно купировать гепатоспленомегалию, инфильтрацию костного мозга, цитопению, костные кризы и остеопению, но при поздней инициации не влияет на необратимые изменения [11–13].

Таким образом, результаты международных исследований свидетельствуют о необходимости анализа диагностики БГ у детей в Российской Федерации (РФ) и определяют необходимость разработки алгоритма дифференциальной диагностики, особенно в педиатрической когорте пациентов.

Мероприятия для своевременной верификации диагноза на современном этапе включают создание алгоритмов диагностики. В 2011 г. Р.К. Mistry et al., обобщив опыт международных наблюдений, разработали алгоритмы диагностики и мониторинга взрослой когорты пациентов с БГ, после чего энзимодиагностика по методу сухой капли крови стала легким и доступным способом скрининга заболевания [9].

В 2014 г. М. Di Rocco et al. был предложен алгоритм диагностики БГ у детей, учитывающий данные физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования. Первым клиническим симптомом, с которым сталкивается врач-педиатр, по мнению авторов, является спленомегалия, так как она встречается у 95 % пациентов. С помощью лабораторной диагностики выявляются характерные для БГ изменения в анализе крови в виде тромбоцитопении и анемии. Дополнительные диагностические признаки представлены: деформацией костей по типу «колб Эрленмейера», которая встречается с частотой до 49 %; повышением уровней ферритина и TRACP; наличием окуломоторной апраксии и задержки физического развития. Авторы рекомендуют проводить энзимодиагностику при наличии спленомегалии, ане-

мии и тромбоцитопении в сочетании с одним дополнительным критерием и при отсутствии других причин увеличения селезенки. Однако данный алгоритм имеет ряд недостатков в связи с тем, что в качестве исходного симптома учитывается только спленомегалия. Авторы не рассматривают другие клинические симптомы, на основании которых врач-педиатр должен заподозрить БГ и выстроить правильный алгоритм диагностического поиска [14].

Совершенствование алгоритмов диагностики связано с повышением настороженности в отношении редких болезней. В настоящее время не изучена частота встречаемости БГ у детей в различных федеральных округах РФ, не существует оптимизированных алгоритмов для диагностики заболевания. Верификация БГ на первичном этапе часто сопряжена с большим количеством необоснованных диагностических и лечебных вмешательств, отсроченной инициацией терапии и развитием необратимых осложнений, снижающих качество жизни пациента. Поэтому актуальным в настоящее время является вопрос оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи детям с БГ в РФ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с БГ, включенных в педиатрический регистр.

Критерии соответствия

В регистр включали данные, полученные из выписных эпикризов и врачебных заключений пациентов в возрасте до 18 лет с подтвержденными результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования с диагнозом БГ.

Условия проведения

Исследование проводили на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (НМИЦ ЗД). Проанализированы данные пациентов, наблюдавшихся в период с января 2006 г. по январь 2016 г.

Методика сбора информации

Проведено ретроспективное исследование данных о детях с БГ, включенных в регистр.

1. Анализ эпидемиологических аспектов БГ у детей в РФ: проведен расчет показателей распространенности и заболеваемости БГ в целом и по отдельным федеральным округам, оценка динамики выявляемости заболевания на основании данных НМИЦ ЗД и Федеральной службы государственной статистики РФ.

Для расчета показателя распространенности и заболеваемости детей с БГ в РФ использовали данные среднегодовой численности детского населения (в возрасте до 17 лет 11 месяцев 29 дней) на момент 1 января 2016 г. в каждом федеральном округе РФ, полученные Федеральной службой государственной статистики РФ [15–17].

Показатель рассчитывали по формуле:

$$Y = n \times 10^5 / N, \text{ где}$$

Y – показатель заболеваемости/распространенности, рассчитанный на 100 000 детского населения;

n – число детей с БГ впервые выявленных/общее на указанный период;

N – среднегодовая численность детского населения.

2. Оценка особенностей диагностики БГ у детей в РФ – причины обращения пациентов, спектр консультирующих специалистов, способы первичного обследования, ошибочные диагнозы, частота и многообразие клинико-лабораторных признаков на этапе постановки диагноза.

3. Для усовершенствования диагностики БГ за основу взят алгоритм, предложенный M. Di Rocco et al. в 2014 г. На основании анализа особенностей диагностики, частоты первичных симптомов и учета состояния клинической и параклинической диагностики БГ в отечественной педиатрии на современном этапе проведена оптимизация алгоритма диагностики, где в качестве исходных данных учитываются анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные признаки заболевания [14].

4. Регистр пациентов создан с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Результаты

Среди 115 пациентов, наблюдавшихся в отделении, заболевание было первично верифицировано у 20 (17,4 %) детей, в то время как 95 (82,6 %) детей поступили с диагнозом, установленным по месту жительства.

Эпидемиология болезни Гоше

По числу зарегистрированных детей с БГ в РФ за период с 2010 по 2016 г. отмечена положительная динамика показателей распространенности патологии и заболеваемости (рис. 1).

К 1 января 2016 г., по данным Федеральной службы государственной статистики, на территории РФ зарегистрированы 136 детей с БГ. В итоге общая распро-



Рис. 1. Показатели заболеваемости и распространенности БГ у детей (данные за 2010–2016 гг.)

Fig. 1. The incidence and prevalence of Gaucher disease (GD) in children (data for 2010–2016)

страненность заболевания составила 0,47 на 100 тыс. детского населения. Самый высокий уровень распространенности болезни отмечен в Уральском федеральном округе – 0,68 на 100 тыс. детского населения, самый низкий – в Дальневосточном федеральном округе, где составил 0,31 на 100 тыс. детского населения (табл. 1).

Таким образом, данные по численности детей с БГ в РФ не отражают истинную распространенность патологии в нашей стране, поскольку при сопоставлении полученных результатов со статистическими показателями зарубежных государств со значительно меньшей численностью населения получены более низкие цифры [18]. Установленные различия могут быть связаны с отсутствием неонатального скрининга для БГ в РФ, существенной гиподиагностикой патологии и невключением в анализ пациентов старше 18 лет.

Анамнестические особенности

По данным анализа 115 историй болезни причиной начала обследования у большинства детей было увеличение живота за счет гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и подкожных гематом. У 50 % пациентов изменения в гематологических показателях в виде анемии и/или тромбоцитопении и сплено- и/или гепатомегалии были выявлены при диспансерном осмотре у врача-педиатра в ходе рутинных исследований, а у 28 % детей – при обследовании в стационаре по поводу интеркуррентной патологии, наиболее часто представленной в виде респираторной или кишечной инфекции. В связи с отягощенным семейным анамнезом по БГ были обследованы 8 % детей (рис. 2).

В целом на этапе диагностического поиска пациенты были консультированы врачами 8 различных специальностей, каждый ребенок был осмотрен врачами не менее 3–4 специальностей. С учетом

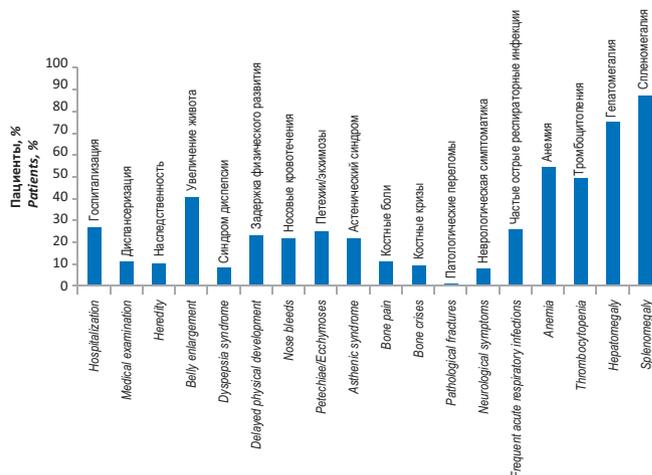


Рис. 2. Причины обследования у детей с БГ в дебюте заболевания
Fig. 2. Reasons for examination in children with GD in the debut of the disease

особенностей первичной диагностики в РФ все больные были консультированы врачом-педиатром, 94 (81,2 %) пациента в связи с выявлением цитопенического и геморрагического синдромов, спленомегалии были направлены к врачу-гематологу, 65 детей (56,5 %) при обнаружении гепатоспленомегалии были осмотрены врачом-гастроэнтерологом; учитывая наличие острых болей в костях, 23 (20,0 %) ребенка были консультированы врачом-ортопедом/хирургом; задержка психомоторного развития у 22 (19,1 %) пациентов предопределила обращаемость к врачу-психоневрологу (табл. 2).

Врачебные ошибки на этапе установления диагноза

В ходе дифференциально-диагностического поиска у большинства детей с БГ первоначально были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия. Наиболее часто детям устанавли-

Таблица 1. Распространенность БГ у детей на территории РФ (по данным на январь 2016 г.)

Table 1. The prevalence of GD in children in the territory of the Russian Federation (according to data for January 2016)

Федеральный округ Federal District	Численность детского населения Child population	Число случаев, абс. Number of cases, abs.	Число случаев, % Number of cases, %	Распространенность, на 100 тыс. детского населения Prevalence, per 100 thousand children
Центральный Central	6 705 371	24	17,7	0,36
Северо-Западный Northwestern	2 471 176	9	6,6	0,36
Южный South	3 161 164	18	13,2	0,57
Северо-Кавказский North Caucasian	2 622 077	13	9,6	0,50
Приволжский Volga	5 878 008	24	17,7	0,41
Уральский Ural	2 655 059	18	13,2	0,68
Сибирский Siberian	4 212 779	26	19,1	0,62
Дальневосточный Far Eastern	1 308 834	4	2,9	0,31
Всего Total	29 014 468	136	100	0,47

Таблица 2. Спектр врачей-специалистов, предполагаемых патологий и лечения у пациентов с БГ на этапе диагностического поиска
Table 2. Range of medical specialists, suspected pathologies and treatment in patients with GD at the stage of diagnostic search

Врачи-специалисты (частота обращения) <i>Specialist doctors (frequency of circulation)</i>	Предполагаемый диагноз <i>Alleged diagnosis</i>	Лечение <i>Treatment</i>
Педиатр (100 %) <i>Pediatrician</i>	Железodefицитная анемия, инфекционный мононуклеоз, паразитарная инвазия <i>Iron deficiency anemia, infectious mononucleosis, parasitic invasion</i>	Препараты железа <i>Iron preparations</i>
Гематолог (81,2 %) <i>Hematologist</i>	Железodefицитная анемия, гемобластоз, иммунная тромбоцитопения, гистиоцитоз <i>Iron-deficiency anemia, hemoblastosis, immune thrombocytopenia, histiocytosis</i>	Препараты железа, трансфузии компонентов крови, глюкокортикостероиды, спленэктомия, химиотерапия <i>Iron preparations, transfusion of blood components, glucocorticosteroids, splenectomy, chemotherapy</i>
Гастроэнтеролог (56,5 %) <i>Gastroenterologist</i>	Вирусный гепатит, цирроз с портальной гипертензией, врожденный фиброз печени <i>Viral hepatitis, cirrhosis with portal hypertension, congenital liver fibrosis</i>	Гепатопротекторы, противовирусные препараты <i>Hepatoprotectors, antiviral drugs</i>
Ортопед/хирург (23,5 %) <i>Podiatrist/surgeon</i>	Остеомиелит, реактивный артрит, ювенильный ревматоидный артрит <i>Osteomyelitis, reactive arthritis, juvenile rheumatoid arthritis</i>	Хирургическое лечение, антибактериальная терапия, глюкокортикостероиды <i>Surgical treatment, antibiotic therapy, glucocorticosteroids</i>
Психоневролог (20,0 %) <i>Neuropsychiatrist</i>	Перинатальное поражение ЦНС, болезнь накопления <i>Perinatal damage to the central nervous system, accumulation disease</i>	Ноотропная терапия, реабилитация <i>Nootropic therapy, rehabilitation</i>
Генетик (14,0 %) <i>Geneticist</i>	Болезнь Ниманна–Пика, болезнь накопления <i>Niemann–Pick disease, accumulation disease</i>	
Оториноларинголог (13,0 %) <i>Otorhinolaryngologist</i>	Рецидивирующие носовые кровотечения <i>Recurrent nosebleeds</i>	Ангиопротекторы, склерозирование сосудов зоны Киссельбаха <i>Angioprotectors, vascular sclerosis of the Kisselbach zone</i>
Эндокринолог (6,1 %) <i>Endocrinologist</i>	Задержка физического развития <i>Delayed physical development</i>	
Офтальмолог (5,2 %) <i>Ophthalmologist</i>	Перинатальное поражение ЦНС <i>Perinatal damage to the central nervous system</i>	
Ревматолог (1,7 %) <i>Rheumatologist</i>	Ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит <i>Juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis</i>	Нестероидные противовоспалительные препараты <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
Дерматолог (1,7 %) <i>Dermatologist</i>	Нарушение пигментации, геморрагический синдром <i>Pigmentation disorder, hemorrhagic syndrome</i>	

вали диагноз гемобластоза, железodefицитной анемии или болезни печени неясной этиологии. Также перечень предполагаемых диагнозов у детей с БГ включал инфекционные, метаболические, гематологические и аутоиммунные заболевания.

Так, у 30 (26,1 %) обследованных детей снижение концентрации гемоглобина было расценено как железodefицитная анемия с последующим назначением препаратов железа, на фоне приема которых не выявлено положительной динамики. У 6 (5,2 %) пациентов в возрасте от 3 до 10 лет в связи с выраженной спленомегалией и тяжелой цитопенией по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия. Наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении у 58 (50,4 %) детей было воспринято как течение онкогематологического заболевания. Цирроз печени с портальной гипертензией был ошибочно диагностирован у 15 (13,0 %) детей, гепатит инфекционной этиологии – у 49 (42,6 %). У 11 (9,6 %) пациентов костные кризы трактовали как течение остеомиелита, поэтому оперативное лечение проведено 4 детям, лечение глюкокортикостероидами – у 2 пациентов

и антибактериальная терапия назначена 7 больным. В результате ошибочной интерпретации морфологической картины аспирата костного мозга 1 ребенку была проведена химиотерапия. В связи с неустановленной причиной цитопении 3 детям были проведены переливания компонентов крови (см. табл. 2).

Несмотря на то, что энзимодиагностика доступна с начала 1970 г., пункция костного мозга у 74 (64,3 %) пациентов была ведущим первичным диагностическим тестом, причем в 12 (10,4 %) случаях она проводилась повторно. Как видно из рис. 3, с 2000 по 2015 г. данный диагностический метод являлся преобладающим при первичном обследовании в связи с тем, что в дифференциально-диагностическом поиске на 1-м месте стояло исключение онкогематологической патологии.

В более редких случаях предварительный диагноз основывался на описании морфологического материала биоптатов печени или удаленной селезенки. Энзимодиагностика в большинстве случаев применялась в качестве первичного метода только у пациентов с отягощенной наследственностью по БГ.

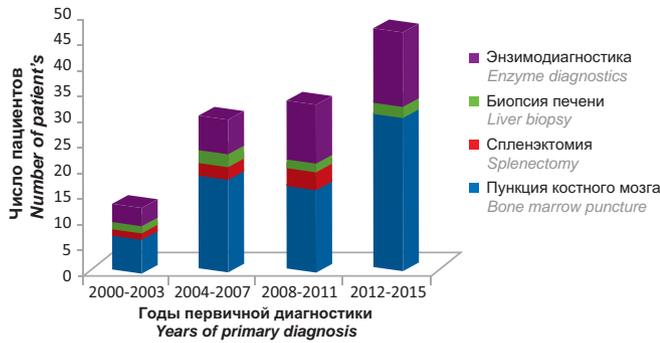


Рис. 3. Способы первичной диагностики БГ за период с 2000 по 2015 г.
Fig. 3. Methods of primary diagnosis of GD for the period from 2000 to 2015

Клинические проявления болезни Гоше

Наиболее часто клиническая картина БГ проявлялась увеличением селезенки и печени (рис. 4), среди других лабораторных маркеров отмечены тромбоцитопения и анемия (рис. 5). Установлены характерные для БГ изменения биохимических показателей: снижение уровней холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), железа и повышение активности хитотриозидазы, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и концентрации ферритина. В коагулограмме выявлено удлинение протромбинового (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) времени.

Оптимизация алгоритма диагностики

Для оптимизации ранней диагностики БГ у детей нами были проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе, наследственности, причинах обследования, сроках дебюта и установления диагноза, обращаемости к врачам различных специальностей, диагностических и лечебных ошибках. Перечень специфичных симптомов составлен на



Рис. 4. Клинические признаки БГ при поступлении в НМИЦ ЗД
Fig. 4. Clinical signs of GD upon admission to the National Health Medical Research Center for Children

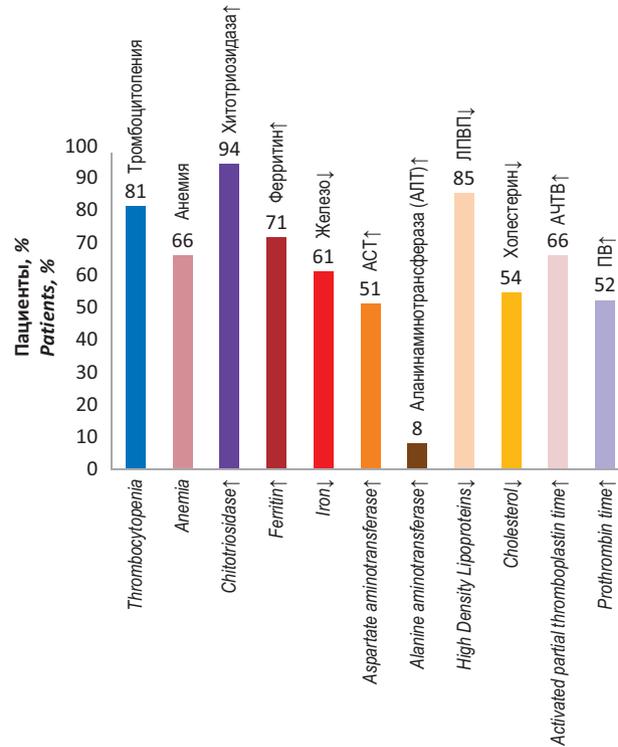


Рис. 5. Лабораторные признаки БГ при поступлении в НМИЦ ЗД
Fig. 5. Laboratory signs of GD upon admission to the National Health Medical Research Center for Children

основании анализа отечественных и иностранных литературных источников и собственного опыта работы с детьми, страдающими БГ. Проведена оценка результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов при постановке диагноза с выявлением наиболее ключевых признаков исследуемой патологии в сопоставлении с данными международных исследований, на основании чего оптимизированы алгоритм диагностики БГ у детей, представленный на рис. 6.

Обсуждение

БГ является наиболее распространенной лизосомной патологией, характеризующейся тенденцией к хронизации и высокой частотой инвалидизации в связи с поздней диагностикой. Это обуславливает необходимость своевременного выявления и лечения заболевания. На основании ранее проведенных международных и отечественных исследований в РФ сохраняется недодиагностированность заболевания, неадекватный учет данных о его течении, особенно в педиатрической когорте пациентов, и высокая частота необоснованных диагностических и лечебных вмешательств. Применяемые в настоящее время алгоритмы диагностики пациентов с БГ ориентированы преимущественно на взрослых больных и не учитывают особенности течения заболевания в педиатрической когорте, что предопределило актуальность их доработки и оптимизации в соответствии с условиями оказания медицинской помощи детям в РФ [1–3].

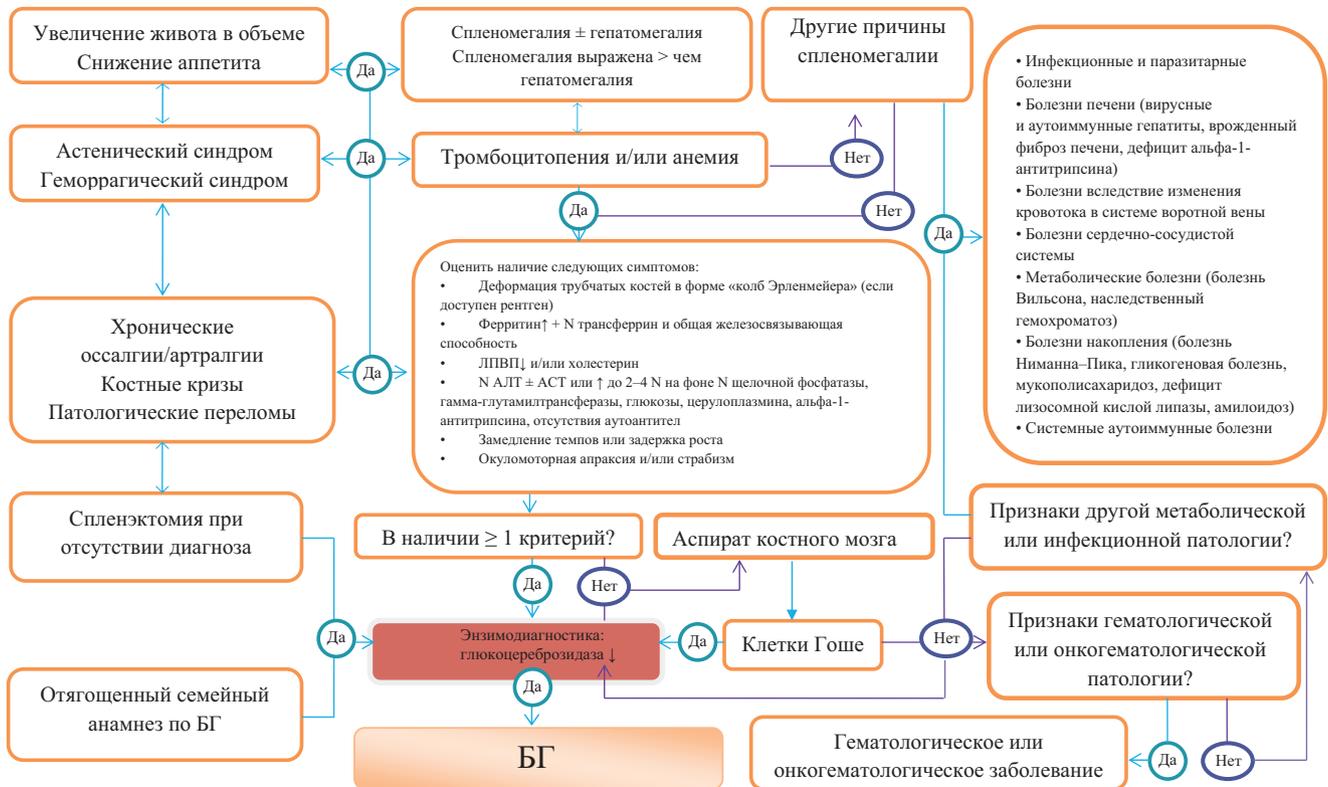


Рис. 6. Алгоритм диагностики БГ у детей

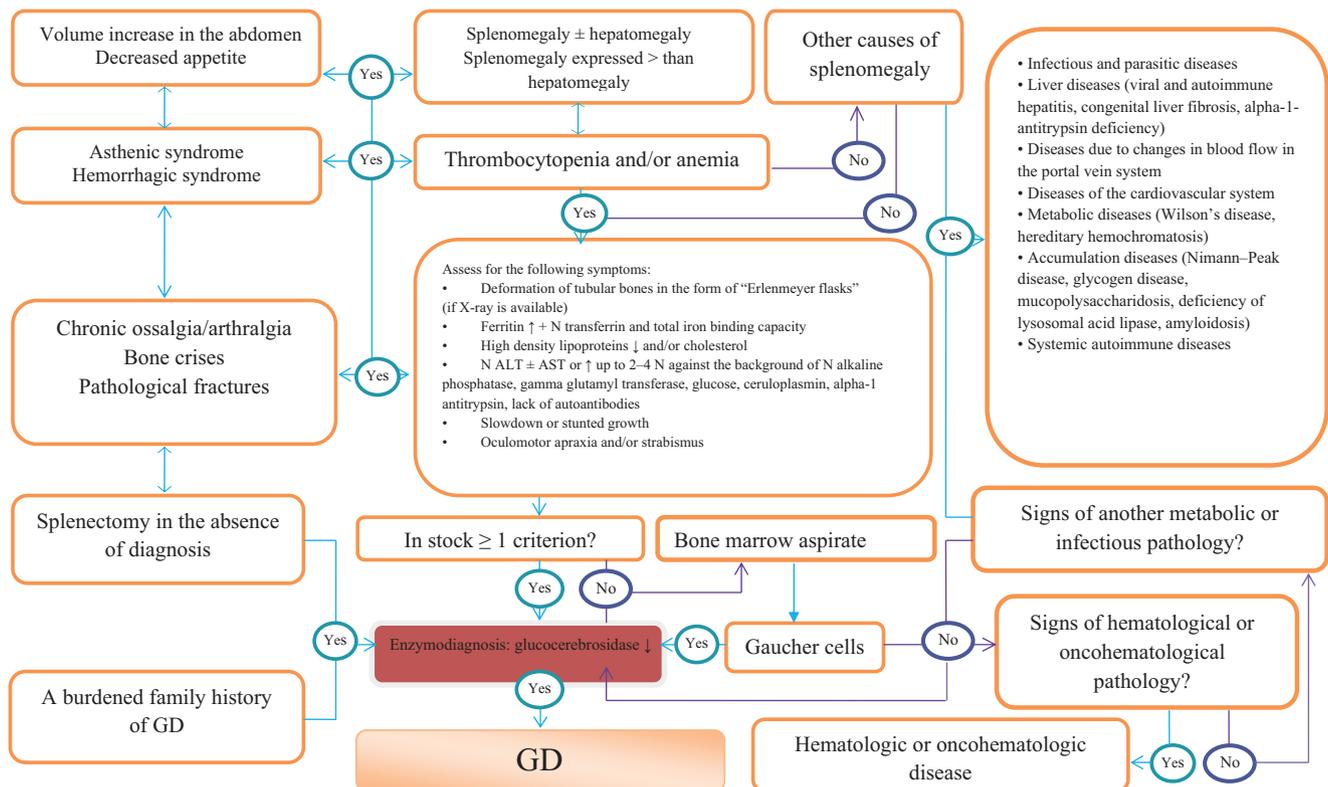


Fig. 6. Algorithm for diagnosing GD in children

Как известно, БГ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, однако несмотря на это при анализе анамнестических данных установлено, что у каждого 5-го пациента (24 из 115, 20,9 %) была отягощена наследственность по данному заболеванию, из них у 23 — среди членов семьи 1-й линии родства (включая 22 сибсов и 2 родителей) и у 1 ребенка — среди родственников 2-й линии. Рождение детей с БГ от близкородственного брака по материнской линии было отмечено в 5 (4,3 %) случаях.

Анализ динамики качества диагностики БГ за период с 2010 по 2016 г. показал положительную тенденцию в ранней выявляемости патологии, что наиболее вероятно обусловлено увеличением числа и доступности лабораторных служб и повышением информированности о заболевании среди медицинских работников, имевших опыт ведения пациентов с БГ.

С учетом численности детского населения (в возрасте до 17 лет 11 месяцев 29 дней) в каждом федеральном округе на 1 января 2016 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ, были определены показатели заболеваемости и распространенности БГ как в целом в стране, так и отдельно по федеральным округам. Наиболее высокие показатели распространенности БГ у детей зарегистрированы в Южном и Уральском федеральных округах — 0,16 и 0,68 на 100 000 детского населения соответственно, а наименьшие значения получены в Дальневосточном федеральном округе — 0,31 на 100 000 детского населения. Средние показатели заболеваемости и распространенности БГ у детей на территории РФ составили 0,08 и 0,47 на 100 000 детского населения соответственно.

Нельзя не отметить тот факт, что наравне с такими странами, как Германия, Китай, Индия, Индонезия, общее число пациентов с БГ остается неустановленным и в РФ. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных странах за период с 1999 по 2010 г., распространенность БГ составила 1,16–1,75 на 1 млн населения. Наряду с этим в ряде стран (Австралия, Нидерланды, Тайвань) для решения проблемы гиподиагностики патологии с 2012 по 2014 г. внедрены пилотные программы неонатального скрининга, которые показали, что распространенность БГ в 5–80 раз выше ранее опубликованных данных [1, 18].

Основываясь на данных сборника статистических материалов по заболеваемости всего населения РФ в 2016 г. общая численность пациентов с БГ составила 350 человек (из них 136 детей), а показатель распространенности составил 0,47 на 100 000 населения. Несмотря на то, что расчет эпидемиологических показателей проводился только с учетом детей, данные о диагностике БГ у 84 % пациентов в возрасте до 12 лет позволяют сопоставить полученные результаты с международными показателями. Учитывая данные по оценке распространенности БГ в Италии, Франции, Швеции, Австрии, которые составили

2,48 (2002 г.); 2,00 (2012 г.); 2,11 (2014 г.); 5,8 (2012 г.) на 100 000 населения соответственно, и что население РФ по оценке Росстата на 1 января 2017 г. составляет 146,8 млн человек, в России общая частота встречаемости БГ должна достигать в среднем от 3000 до 8500 случаев в год [1, 18].

Рассчитанный нами показатель распространенности БГ у российских детей не соответствует международным данным в связи с определенными ограничениями исследования. Полученный результат отражает в большей мере численность детей с БГ в различных федеральных округах и в целом по РФ, а не истинную распространенность заболевания. На низкую выявляемость орфанной патологии, возможно, влияют сложность получения специфической лабораторной верификации заболевания в отдаленных административных округах, недостаточная информированность врачей и населения в отношении редких наследственных болезней обмена веществ и зачастую низкая квалификация гистологов, что приводит к недооценке клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей.

В связи с высоким клиническим разнообразием проявлений БГ ее диагностика требует знания ключевых клинических симптомов. Фенотипическая неоднородность проявлений в дебюте заболевания предопределила первичную обращаемость пациента к специалистам не менее 3 разных профилей: педиатру (115; 100 %), гематологу (88; 76,5 %), гастроэнтерологу (79; 68,7 %), хирургу (27; 23,5 %), генетику (25; 21,7 %), психоневрологу (23; 20,0 %), отоларингологу (15; 13,0 %), эндокринологу (11; 9,6 %), ревматологу (2; 1,7 %), дерматологу (2; 1,7 %). Результаты нашего исследования сопоставимы с международными и показывают более частое консультирование детей педиатрами и гематологами, что, возможно, связано с преимущественной манифестацией заболевания в виде гепатоспленомегалии и цитопении [10].

Следует отметить, что из-за неспецифичности симптомов БГ и отсутствия настороженности врачей диагностический поиск длится порой до 10 лет, что приводит к развитию у пациентов тяжелых и даже фатальных осложнений. Опрос 406 врачей-онкогематологов в США, Аргентине, Бразилии, Канаде, Японии, Испании и Австралии показал, что лишь 20 % из них включали БГ I типа в программу диагностического поиска у пациентов с анемией, тромбоцитопенией, болями в костях, гепатоспленомегалией. При этом лишь 47 % опрошенных врачей назвали оценку активности фермента глюкоцереброзидазы наиболее адекватным диагностическим тестом для выявления БГ [19].

Один из недавних ретроспективных анализов данных одноцентровой когорты из 86 пациентов продемонстрировал, что проблема поздней диагностики БГ существует до сих пор. Следует отметить, что большинству больных в этом исследовании диагноз был установлен на основании данных биопсии кост-

ного мозга, несмотря на существование более точного и менее инвазивного диагностического метода — энзимодиагностики [20].

Несмотря на то, что энзимодиагностика доступна с начала 1970 г., в нашем исследовании пункция костного мозга была преобладающим первичным диагностическим тестом у 74 (64,3 %) пациентов, в связи с тем, что в дифференциально-диагностическом поиске на 1-м месте стояло исключение онкогематологической патологии, причем в 12 (10,4 %) наблюдениях процедура была проведена повторно. В более редких случаях предварительный диагноз основывался на описании морфологического материала биоптатов печени или удаленной селезенки. Энзимодиагностика применялась в качестве первичной диагностики в большинстве случаев только у пациентов, которые были на обследовании в связи с отягощенной наследственностью по БГ.

Своевременная диагностика БГ позволяет раньше начать доступную, безопасную и эффективную ферментную заместительную терапию, способствующую уменьшению выраженности или предотвращению развития спленомегалии, инфильтрации костного мозга, цитопении и поражения скелета [21–23].

По данным международных исследований, при наличии всех типичных симптомов БГ (анемия, тромбоцитопения, гепатомегалия, спленомегалия и боли в костях) клиницисты наиболее склонны рассматривать диагнозы лейкоза или множественной миеломы [19, 20].

В ходе дифференциально-диагностического поиска БГ у большинства детей, включенных в наше исследование, были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия: у 35 (30,4 %) пациентов снижение концентрации гемоглобина было расценено как проявление железодефицитной анемии, в связи с чем для лечения были рекомендованы препараты железа без эффекта; у 11 (9,6 %) больных костные кризы трактовали как течение остеомиелита, им проводили оперативное лечение с антибактериальной поддержкой; наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении было воспринято как течение онкогематологического заболевания у 58 (50,4 %) пациентов; как проявление цирроза печени с портальной гипертензией — у 15 (13 %) больных; гепатита инфекционной этиологии — у 49 (42,6 %) детей. Абсолютному большинству пациентов (74; 64,3%) была проведена пункция костного мозга, причем 12 (10,4 %) детям повторно. В связи с неустановленной причиной и значительной выраженностью спленомегалии 6 (5,2 %) пациентам по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия.

По нашему мнению, удлинение периода диагностики обусловлено неадекватной настороженностью специалистов в области орфанной патологии, неспецифичностью основных клинических симптомов патологии, в связи с хроническим медленно-прогрессирующим течением заболевания,

относительно благополучным самочувствием пациентов в течение длительного времени, приводящими к выявлению основных признаков заболевания при обследовании по поводу интеркуррентной патологии или при диспансеризации.

Одной из возможных причин высокой частоты инвазивных диагностических мероприятий в 1990-е и 2000-е годы являлось то, что энзимодиагностика была возможна лишь в оснащенных необходимым оборудованием лабораториях, зачастую значительно удаленных от стационаров, что приводило к отсрочке назначения адекватной терапии [21].

Наличие у ряда пациентов с БГ спленэктомии в анамнезе было связано с ошибками диагностики и отсутствием эффективного лечения на момент выявления симптоматики. На современном этапе в связи с наличием эффективного лечения проведение спленэктомии в целях купирования цитопенического синдрома и абдоминального дискомфорта является неоправданным и может быть применимо лишь в случаях, угрожающих для жизни ребенка [22, 23]. Раннее установление диагноза при II и III типах БГ, возможно, было обусловлено наличием неврологической симптоматики в сочетании с более выраженной по сравнению с I типом БГ степенью гепатоспленомегалии.

Таким образом, высокая частота ошибочных диагнозов и манипуляций на первичном этапе у специалистов различного профиля требует повышения информированности врачей о данной патологии.

На основании анализа частоты выявляемых симптомов и признаков БГ у 887 детей, по данным международного регистра, установлено, что основными проявлениями заболевания в педиатрической когорте пациентов являются: спленомегалия (95 %), гепатомегалия (87 %), радиологические признаки патологии костей (81 %), тромбоцитопения (50 %), анемия (40 %), задержка роста (34 %), костная боль (27 %) и костные кризы (9 %). Спленомегалия, гепатомегалия и костная патология выявляются более чем у 80 % детей при постановке диагноза [13].

Основные клинико-лабораторные проявления БГ у детей в РФ, проанализированные в нашем исследовании, соответствовали общеизвестным данным. Оценка частоты клинико-лабораторных и инструментальных симптомов на первичном этапе обследования детей позволила установить ключевые признаки заболевания: поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100 % и гепатомегалии у 94,8 %; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1 % и тромбоцитопении у 91,3 %; патология костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43 % и 18 % соответственно, деформации конечностей на рентгенограмме по типу «колб Эрленмейера» у 55,6 %; вовлечение ЦНС у пациентов с БГ II и III типов в виде окуломоторной апраксии в 100 % случаев.

Установлены особенности изменения биохимических показателей в виде снижения показателей

липидного обмена (холестерин и ЛПВП), преимущественного повышения уровня АСТ и ферритина, снижения уровня железа. В коагулограмме выявлено удлинение АЧТВ и ПВ.

В целях облегчения клинической диагностики БГ и выявления пациентов с большей вероятностью наличия заболевания на основании собственного опыта работы и анализа литературных источников нами был составлен перечень специфичных симптомов и проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе; наследственности; причинах обследования; сроках дебюта и постановки диагноза; обращаемости к врачам различных специальностей; диагностических и лечебных ошибках. Дополнительно проведен анализ результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, на основании чего выявлены наиболее характерные и частые признаки исследуемой патологии, необходимые для ранней диагностики.

Заключение

Таким образом, описанный в статье диагностический алгоритм служит важным инструментом для повышения уровня выявляемости редкого заболевания, в том числе для врачей, не обладающих специальными знаниями в данной области. Применение специализированного алгоритма и энзимодиагностики позволит диагностировать БГ в короткие сроки и как можно раньше начать патогенетическую терапию, тем самым предотвратив или уменьшив выраженность некоторых осложнений заболевания. Ранняя диагностика БГ позволяет не только суще-

ственно улучшить качество жизни пациентов, увеличить их выживаемость, но и снизить необоснованные затраты системы здравоохранения и социального обеспечения.

Выводы

Впервые установлены особенности эпидемиологии и выявления пациентов с БГ в различных федеральных округах РФ, показано, что, несмотря на высокую частоту семейных случаев, своевременная диагностика БГ в РФ отсрочена и характеризуется проведением большого числа необоснованных диагностических и лечебных вмешательств.

На современном этапе в РФ сохраняется выраженная гиподиагностика БГ с высокой частотой необоснованных вмешательств и ошибочной первичной диагностикой у детей, что определяет целесообразность оптимизации алгоритмов раннего выявления заболевания для адекватной организации оказания медицинской помощи пациентам с данной орфанной патологией.

Впервые в отечественной медицинской практике, по данным анализа особенностей течения БГ у большого числа детей, в РФ оптимизирован алгоритм диагностики заболевания для врачей-педиатров и врачей узкого профиля, который может быть использован для выявления групп риска по наличию заболевания и их своевременного специализированного обследования.

Внедрение усовершенствованного алгоритма диагностики позволит значительно повысить точность диагностики орфанного заболевания и оптимизировать оказание медицинской помощи детям с БГ в РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosenbloom B.E., Weinreb N.J. Gaucher disease: A comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):163–75. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006060.
- Beutler E., Grabowski G. Glucosylceramide lipidosis – Gaucher disease. In: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds.), 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3635–3668.
- Baris N.H., Cohen I.J., Mistry P.K. Gaucher Disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12(1):72–81. PMID: 25345088.
- Grabowski G.A., Kolodny E.H., Weinreb N.J., Rosenbloom B.E., Prakash-Cheng A. Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation. In: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. C.R. Scriver, A. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds.), 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. Pp. 3635–3658.
- Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z., Reiner O., Gelbart T., Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989;4(1):87–96. doi: 10.1016/0888-7543(89)90319-4.
- Olivova P., Cullen E., Titlow M., Kallwass H., Barranger J., Zhang K., Keutzer J. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 2008;398(1–2):163–4. doi: 10.1016/j.cca.2008.08.024.
- Stroppiano M., Calevo M.G., Corsolini F., Cassanello M., Cassinerio E., Lanza F., Stroppiana G., Cappellini M.D., Filocamo M. Validity of β -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem* 2014;47(13–14):1293–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.06.005.
- Dandana A., Ben Khelifa S., Chahed H., Miled A., Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology* 2016;83(1):13–23. doi: 10.1159/000440865.
- Charrow J., Andersson H., Kaplan P., Kolodny E.H., Mistry P., Pastores G., Rosenbloom B.E., Scott C.R., Wappner R.S., Weinreb N.J., Zimran A. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2835–43. doi:10.1001/archinte.160.18.2835.
- Mistry P.K., Cappellini M.D., Lukina E., Ozsan H., Mach Pascual S., Rosenbaum H., Helena Solano M., Spigelman Z., Villarrubia J., Watman N.P., Massenkeil G. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011;86(1):110–5. doi: 10.1002/ajh.21888.
- Motta I., Filocamo M., Poggiali E., Stroppiano M., Dragani A., Consonni D., Barcellini W., Gaidano G., Facchini L., Specchia G., Cappellini M.D.; Splenomegaly Gaucher Disease study group. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2016; 96(4):352–9. doi: 10.1111/ejh.12596.
- Cassinerio E., Graziadei G., Poggiali E. Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. *Eur J Intern Med* 2014;25:117–24. doi: 10.1016/j.ejim.2013.09.006.
- Kaplan P., Andersson H., Kacena K., Yee J. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603–8. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
- Di Rocco M., Andria G., Deodato F., Giona F. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):1905–9. doi: 10.1002/pbc.25165.
- Альбицкий В.Ю., Антонова Е.В., Баранов А.А. Методические рекомендации по изучению заболеваемости детского населения. М.: Союз педиатров России, 2009. 40 с. [Albitsky V.Yu., Antonova E.V., Baranov A.A. Guidelines for the study of the incidence of the child population. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2009. 40 p. (In Russ.).]
- Статистический бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2016 года». Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2016. [Электронный ресурс]: http://www.gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm (дата последнего обращения 01.2017). [Statistical Bulletin “Population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2016”. Federal State Statistics Service (Rosstat), 2016. [Electronic resource]: http://www.gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm (appeal date 01.2017). (In Russ.).]
- Статистический сборник 2016 г. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. [Электронный ресурс]: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата последнего обращения 01.2017). [Statistical Compendium 2016 Department of Monitoring, Analysis, and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. [Electronic resource]: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (appeal date 01.2017). (In Russ.).]
- Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J., Hamed A., Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017;22(2):65–73. doi: 10.1080/10245332.2016.1240391.
- Mistry P.K., Sadan S., Yang R., Yee J., Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82(8):697–701. doi: 10.1002/ajh.20908.
- Thomas A.S., Mehta A.B., Hughes D.A. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst hematologists. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:212–7. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004.
- Deriaz S., Serratrice C., Lidove O., Noël E. Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists. *Rev Med Interne* 2019;40(12):778–84. doi: 10.1016/j.revmed.2019.07.011.
- Mehta A., Belmatoug N., Bembi B., Deegan P. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab* 2017;122(3):122–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.002.
- 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. Current clinical guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology* 2016;13(3):244–50. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 16.12.2019. Принята в печать: 27.01.2020.
Article was received by the editorial staff: 16.12.2019. Accepted for publication: 27.01.2020.

Результаты проспективного наблюдения по применению концентрата фактора свертывания крови VIII (Октанат®) для индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А

Н.И. Зозуля¹, В.В. Вдовин², П.В. Свиринов², Т.А. Андреева³, Е.Э. Шиллер⁴, Н.И. Коняшина¹,
И.А. Лавриченко³, О.Э. Залепухина³, Н.И. Климова³, В.Н. Константинова³, О.А. Крашенинникова³,
В.Ю. Петров², Ф.Г. Перина⁵, Н.С. Осмульская⁶, А.В. Миронова⁷, Н.А. Попова⁸

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; ²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9; ³Городской центр по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Государственная поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ⁴ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143009, Одинцово, бул. Любы Новоселовой, 6; ⁵ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁶ГБУЗ ОО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77; ⁷ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 22; ⁸Детский онкогематологический центр ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. имени Землячки, 78

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

Актуальность. Индукция иммунологической толерантности (ИИТ) является единственным методом для элиминации ингибиторов у пациентов с гемофилией А. Показано, что ИИТ с применением концентрата фактора свертывания крови VIII (препарат Октанат®, компания Octapharma) эффективен для элиминации ингибиторов даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Представлены промежуточные данные двух наблюдательных проспективных исследований по применению препарата Октанат® для ИИТ у пациентов в России.

Цели исследования. Первичной задачей явилась оценка эффективности ИИТ в когорте российских пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Вторичные задачи включали оценку времени до достижения успеха ИИТ и влияния терапии на клиническое течение заболевания.

Пациенты и методы. Пациенты любого возраста с гемофилией А и ингибиторами к фактору свертывания крови VIII $\geq 0,6$ Бетезда единиц (БЕ) получали различные режимы ИИТ (по решению лечащего врача) с применением препарата Октанат®.

Результаты. В анализ были включены 73 пациента. Окончательные результаты ИИТ были оценены у 63 больных, которые завершили исследование, из которых 56 (89 %) имели 1 фактор неблагоприятного прогноза и более для успеха ИИТ. Элиминация ингибиторов была достигнута у 77,1 % (37/48) пациентов с первичной ИИТ и у 71,4 % (45/63) всех больных с медианой 2,4 мес (диапазон – 0,0–27,4) для обеих групп. Полный успех был достигнут у 72,9 % (35/48) пациентов с первичной ИИТ с медианой 8,9 мес (диапазон – 2,4–28,0) и у 66,7 % (42/63) всех больных с медианой 10,5 мес (диапазон – 2,4–28,0). После полного или частичного успеха ИИТ рецидивов не зарегистрировано. Из пациентов с 1 фактором неблагоприятного прогноза и более 67,9 % достигли элиминации ингибиторов, в том числе 62,5 % достигли полного успеха.

Выводы. ИИТ с применением препарата Октанат® в реальных условиях является эффективным методом лечения, демонстрирует быстрый и устойчивый успех даже у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами.

Ключевые слова: индукция иммунологической толерантности, гемофилия А, ингибитор, фактор свертывания крови VIII, Октанат

Для цитирования: Зозуля Н.И., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Андреева Т.А., Шиллер Е.Э., Коняшина Н.И., Лавриченко И.А., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Константинова В.Н., Крашенинникова О.А., Петров В.Ю., Перина Ф.Г., Осмульская Н.С., Миронова А.В., Попова Н.А. Результаты проспективного наблюдения по применению концентрата фактора свертывания крови VIII (Октанат®) для индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):54–63.

Results of a prospective observation on the use of a coagulation factor concentrate VIII concentrate (Octanate®) for the induction of immunological tolerance in patients with an inhibitory form of hemophilia A

N.I. Zozulya¹, V.V. Vdovin², P.V. Svirin², T.A. Andreeva³, E.E. Shiller³, N.I. Konyashina¹, I.A. Lavrichenko³, O.E. Zalepukhina³, N.I. Klimova³, V.N. Konstantinova³, O.A. Krasheninnikova³, V.Yu. Petrov², F.G. Perina⁵, N.S. Osmulskaya⁶, A.V. Mironova⁷, N.A. Popova⁸

¹National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia; ²Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ³City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., S.-Petersburg, 191186, Russia; ⁴Odintsovo Regional Hospital; 6 Lyuby Novoselovoy Blvd., Odintsovo, 143009, Russia; ⁵Regional Children's Clinical Hospital, 32 Serafimov Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁶Regional Pediatric Clinical Hospital; 77 Kuybysheva St., Omsk, 644001, Russia; ⁷Krai Pediatric Clinical Hospital, 22 Baumana St., Perm, 614066, Russia; ⁸Pediatric Oncohematological Center, Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia

Relevance. Immune tolerance induction (ITI) is the only approach proven to eradicate inhibitors in hemophilia A patients. ITI with Octanate® (human VWF-stabilized FVIII) has been shown to be effective at eradicating inhibitors, even in poor-prognosis patients. Here we report interim data from two observational, prospective studies on the use of Octanate® for ITI in patients in Russia.

Purposes of research. The primary objective was to assess the efficacy of ITI. Secondary objectives included assessment of time to ITI success and inhibitor eradication.

Patients and methods. Patients of any age with any severity of hemophilia A and a FVIII inhibitor ≥ 0.6 BU/mL were eligible. The ITI regimen was at the discretion of the treating physician.

Results. The analysis included 73 patients. ITI outcomes were assessed in 63 patients who had completed the study, of whom 56 (89 %) had ≥ 1 poor prognostic factors. Inhibitor eradication was achieved by 77.1 % (37/48) of primary ITI patients and 71.4 % (45/63) of all patients, in a median of 2.4 months (range – 0.0–27.4) for both groups. Complete success was achieved by 72.9 % (35/48) of primary ITI patients in a median of 8.9 months (range – 2.4–28.0) and 66.7 % (42/63) of all patients in a median of 10.5 months (range – 2.4–28.0). No relapses were reported after complete or partial ITI success. Of the patients with ≥ 1 poor prognostic factors, 67.9 % achieved inhibitor eradication and 62.5 % complete success.

Conclusions. ITI with Octanate® in a real-world setting showed rapid and sustained success, even in patients with poor prognostic factors.

Key words: immune tolerance induction, hemophilia A, inhibitor, coagulation factor VIII, Octanate

For citation: Zozulya N.I., Vdovin V.V., Svirin P.V., Andreeva T.A., Shiller E.E., Konyashina N.I., Lavrichenko I.A., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Konstantinova V.N., Krasheninnikova O.A., Petrov V. Yu., Perina F.G., Osmulskaya N.S., Mironova A.V., Popova N.A. Results of a prospective observation on the use of a coagulation factor concentrate VIII concentrate (Octanate®) for the induction of immunological tolerance in patients with an inhibitory form of hemophilia A. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):54–63.

Информация об авторах

Н.И. Зозуля: д.м.н., заведующая отделом коагулопатий НМИЦ гематологии, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
 В.В. Вдовин: врач-гематолог высшей категории отделения гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: vdovin.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6616-4604>
 П.В. Сvirин: врач-гематолог высшей категории отделения гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: pavel_svirin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8461-6077>
 Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог высшей категории, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, SPIN-код: 8529-6758
 Е.Э. Шиллер: врач высшей категории, врач клинико-диагностической лаборатории Одинцовской областной больницы, e-mail: k.shiller@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>
 Н.И. Коняшина: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей категории НМИЦ гематологии, e-mail: konyashinan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3671-5166>
 И.А. Лавриченко: врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1483-7704>
 О.Э. Залепухина: врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6220-7870>
 Н.И. Климова: врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0713-6050>
 В.Н. Константинова: к.м.н., врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0452-0145>
 О.А. Крашенинникова: врач второй категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru
 В.Ю. Петров: д.м.н., врач-гематолог высшей категории отделения гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: petrovhemcentr@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>
 Ф.Г. Перина: врач-гематолог высшей категории ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», главный специалист по гемофилии Свердловской области, e-mail: perinafg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3531-1664>
 Н.С. Осмульская: заведующая гематологическим отделением БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница», главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава Омской области, e-mail: naosm@mail.ru
 А.В. Миронова: к.м.н., врач-гематолог высшей категории ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», e-mail: raraver@inbox.ru
 Н.А. Попова: врач высшей категории Волгоградского областного клинического онкологического диспансера, главный внештатный специалист онколог-гематолог Минздрава Волгоградской области, e-mail: naropova753@gmail.com

Information about the authors

N.I. Zozulya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department at the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zozulya.n@blood.ru; http://orcid.org/0000-0001-7074-0926
V.V. Vdovin: Hematologist of Superior Category of Hematological Department Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: vdovin.v@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6616-4604
P.V. Svirin: Hematologist of Superior Category of Hematological Department Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: pavel_svirin@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-8461-6077
T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5649-325X, SPIN-code: 8529-6758
E.E. Shiller: Physician of Superior Category, Physician of Clinical and Diagnostic Laboratory of Odintsovo Regional Hospital, e-mail: k.shiller@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0434-6474
N.I. Konyashina: Cand. of Sci. (Med.), Physician of Superior Category, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: konyashinan@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3671-5166
I.A. Lavrichenko: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1483-7704
O.E. Zalepukhina: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6220-7870
N.I. Klimova: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0713-6050
V.N. Konstantinova: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0452-0145
O.A. Krasheninnikova: Physician of Second Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemia@mail.ru
V.Yu. Petrov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist of Superior Category of Hematological Department Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: petrovhemcentr@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-4583-1137
F.G. Perina: Hematologist of Superior Category Regional Clinical Hospital No. 1, Chief Medical Officer in hemophilia of Sverdlovsk region, e-mail: perinafg@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3531-1664
N.S. Osmulskaya: Head of Hematological Department of Regional Pediatric Clinical Hospital, Chief Freelance Pediatric Hematologist of the Ministry of Health of Omsk region, e-mail: naosm@mail.ru
A.V. Mironova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Superior Category Krai Pediatric Clinical Hospital, e-mail: papaver@inbox.ru
N.A. Popova: Physician of Superior Category Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Chief Freelance Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of Volgograd region, e-mail: napopova753@gmail.com

Вклад авторов

Н.И. Зозуля, В.В. Вдовин, П.В. Свиринов, Т.А. Андреева, Е.Э. Шиллер, Н.И. Конышина, И.А. Лавриченко, О.Э. Залепухина, Н.И. Климова, В.Н. Константинова, О.А. Крашенинникова, В.Ю. Петров, Ф.Г. Перина, Н.С. Осмульская, А.В. Миронова, Н.А. Попова: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Authors' contributions

N.I. Zozulya, V.V. Vdovin, P.V. Svirin, T.A. Andreeva, E.E. Shiller, N.I. Konyashina, I.A. Lavrichenko, O.E. Zalepukhina, N.I. Klimova, V.N. Konstantinova, O.A. Krasheninnikova, V.Yu. Petrov, F.G. Perina, N.S. Osmulskaya, A.V. Mironova, N.A. Popova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

Благодарность

Мы благодарим всех со-исследователей и пациентов, принимавших участие в исследованиях.

Thanks

We thank all co-researchers and patients who participated in the studies.

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

Развитие ингибиторов к фактору свертывания крови VIII (FVIII) остается наиболее серьезным осложнением в лечении гемофилии А, при этом антитела возникают примерно у 30 % ранее нелеченых пациентов [1, 2]. Присутствие ингибиторов затрудняет поддержание остаточной активности FVIII, достаточной для предотвращения кровотечения, а стандартная терапия концентратами FVIII для купирования кровотечений становится неэффективной [1, 3]. Появление ингибиторов сопряжено с повышением смертности, инвалидизации и значительным увеличением стоимости лечения данной когорты пациентов [3, 4].

Индукция иммунологической толерантности (ИИТ) является единственной клинически доказанной стратегией удаления ингибиторов и является, согласно зарубежным и Национальным клиническим рекомендациям по лечению гемофилии, терапией 1-й линии при появлении антител к FVIII [5–8], позволяющей восстановить эффективную заместительную терапию концентратами FVIII [9]. Неблагоприятные прогностические факторы для успеха ИИТ включа-

ют возраст ≥ 7 лет при начале ИИТ, интервал ≥ 2 лет с момента диагностики ингибиторов до начала ИИТ, титр ингибиторов ≥ 10 Бетезда единиц (БЕ) при старте терапии и предшествующие неэффективные попытки достижения толерантности [10, 11]. Результаты ИИТ также могут быть связаны с типом препарата для проведения высокодозной терапии, при этом некоторые исследования показали повышение частоты успеха достижения толерантности у пациентов, получавших лечение плазматическими препаратами FVIII, содержащими фактор Виллебранда (pdFVIII/vWF), чем у больных, получавших лечение рекомбинантным FVIII (rFVIII) [12–14].

В данной статье представлен клинический опыт проведения ИИТ с использованием одного pdFVIII/vWF (Октанат®) у 73 пациентов с гемофилией А и ингибиторами к FVIII. Данные получены в рамках наблюдения российских пациентов в международном проспективном исследовании ObsITI [10] и российском исследовании ITI-01 [11]. В промежуточном анализе исследования ObsITI 70,8 % (34/48) пациентов, которые получали лечение препаратом Октанат® для

элиминации ингибитора, достигли полного успеха, определяемого как достижение 3 лабораторных критериев: титр ингибитора $< 0,6$ БЕ, нормализация восстановления FVIII ≥ 66 % и периода полувыведения FVIII ≥ 6 ч [10]. Высокий показатель успешности ИИТ был достигнут несмотря на то, что 83,3 % больных имели хотя бы 1 фактор риска для неблагоприятного прогноза ИИТ [10].

Методы

Дизайн клинических исследований и пациенты

Общий дизайн клинического исследования ObsITI был описан W. Kreuz et al. [10]. Исследование ITI-01 имеет тот же дизайн, но включает только пациентов из России, получавших препараты pdFVIII/vWF: Октанат® или Вилате®. В настоящем анализе приводятся данные по 73 больным из России, которые получали лечение в обоих исследованиях с применением препарата Октанат® в период с 5 декабря 2005 г. по 10 января 2019 г.

Исследования координировались ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва) и были одобрены его локальным этическим комитетом.

Исследования включали пациентов мужского пола любого возраста с гемофилией А и титром ингибиторов к FVIII $\geq 0,6$ БЕ или титром $< 0,6$ БЕ, но с пониженным восстановлением FVIII или укорочением периода полувыведения менее 6 ч. Участники могли получать высокодозную терапию препаратом Октанат® впервые или как 2-ю линию терапии в случае неуспешной предыдущей попытки с применением другого препарата. Все пациенты подписали информированное согласие и соблюдали протокол исследований.

Титр ингибитора к FVIII, периоды восстановления и полувыведения FVIII измеряли в локальных лабораториях с использованием стандартных методов [10]. Титры ингибитора к FVIII измеряли 1–2 раза в месяц с использованием метода Бетезда с модификацией по Неймеген [15]. Восстановление FVIII определяли путем измерения активности FVIII в плазме крови перед очередным введением препарата и через 30 мин после инфузии. Период полувыведения FVIII определяли путем измерения активности FVIII в плазме крови перед введением препарата, через 30 мин и через 1, 2, 4, 8, 12 или 24 ч после инфузии FVIII. Первое определение периода полувыведения FVIII проводили при достижении титра ингибитора $< 0,6$ БЕ. Окончательное определение периода полувыведения выполняли после перевода пациента на профилактический режим введения препарата с соблюдением отмывочного периода в 48–72 ч.

Рекомендованным вариантом проведения ИИТ был Боннский протокол [16], однако окончательный выбор режима проведения иммунотолерантной терапии оставался за лечащим врачом пациента. Допускалась конверсия больных с препарата Октанат® на альтернативные препараты и протоколы проведения ИИТ. В этом случае участники включались в анализ до перевода с препарата Октанат®. Пациенты, которые перешли с другого препарата на Октанат® во время исследования, не были включены в анализ, включались только больные, кото-

рые завершили ИИТ. Завершение ИИТ было определено как полный успех или завершение 36-месячного периода наблюдения, или прекращение исследования исследователем. Участники, выбывшие из наблюдения, были исключены из анализа.

Для купирования возникающих кровотечений, а также с профилактической целью допускалось дополнительное применение препаратов шунтирующего действия при титре ингибитора к FVIII ≥ 2 БЕ.

Успех ИИТ определялся по 3 международно признанным критериям: устранение ингибиторов (титр ингибитора $< 0,6$ БЕ); нормализация восстановления FVIII (≥ 66 % от нормы); нормализация периода полувыведения FVIII (≥ 6 ч) [17]. Полный успех был определен как достижение всех 3 критериев, частичный успех — как достижение 2 из 3 критериев и частичный ответ — как достижение одного из критериев. Пациенты с исходно высоким титром ингибитора при снижении последнего до < 5 БЕ при завершении исследования, но не достигшие ни одного из критериев эффективности, были определены как пациенты с частичной неэффективностью ИИТ. Все остальные участники, которые завершили период наблюдения ИИТ в 36 мес, но не соответствовали ни одному из критериев успеха ИИТ, были определены как пациенты с неэффективностью ИИТ. Участники, которые вышли из исследования по административным причинам, также были определены как пациенты с неэффективностью ИИТ.

Количество и тяжесть эпизодов кровотечения (ЭК), использование препаратов шунтирующего действия и нежелательные явления регистрировались в течение всего периода наблюдения.

Статистический анализ был выполнен с использованием SAS® для Windows (версия 9.3 или выше). Описательные статистические данные представлены для непрерывных и категориальных данных. Данные для основных анализов стратифицированы по типу ответа на лечение: высокий ответ (пациенты с титром ингибитора ≥ 5 БЕ) и низкий ответ (больные с максимальным титром ингибитора < 5 БЕ) [18].

Результаты

Характеристики пациентов

По состоянию на 10 января 2019 г. 63 (40 — в исследовании ObsITI и 23 — в ITI-01) из 73 пациентов в обоих исследованиях завершили участие в наблюдении (т. е. достигли полного успеха, завершили наблюдение в течение 36 мес или прекратили участие в исследовании). Шестнадцать (25,4 %) из 63 больных прекратили участие в исследовании досрочно, большинство из них из-за недостаточного терапевтического ответа ($n = 10$). Из 63 пациентов у 21 (33,3 %) имелся семейный анамнез наличия гемофилии А и в 9,5 % (2/21) случаев — семейный анамнез наличия ингибиторов. Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики представлены в табл. 1. Из пациентов в исследовании ObsITI 80 % (32/40) имели тяжелую гемофилию А, а 20 % (8/40) страдали гемофилией А средней тяжести. В исследовании ITI-01 исходная тяжесть гемофилии А не протоколировалась.

Таблица 1. Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики

Table 1. Patient demographics and baseline clinical characteristics

Параметр Parameter	Пациенты с низким ответом Low responders (n = 15)	Пациенты с высоким ответом High responders (n = 48)	Все участники All participants (n = 63)
Раса Race			
европеоидная, n (%) caucasian, n (%)	15 (100)	45 (93,8)	60 (95,2)
монголоидная, n (%) asian, n (%)	0 (0)	1 (2,1)	1 (1,6)
другая, n (%) other, n (%)	0 (0)	2 (4,2)	2 (3,2)
Возраст при обнаружении ингибиторов (годы), медиана (диапазон) Age at inhibitor detection (years), median (range)	11,18 (1,01–44,21)	2,80 (0,63–56,69)	3,32 (0,63–56,69)
Возраст при начале ИИТ (годы), медиана (диапазон) Age at start of ITI (years), median (range)	20,71 (1,29–56,91)	6,54 (0,82–58,82)	8,26 (0,82–58,82)
дети (< 18 лет)/взрослые (≥ 18 лет) children (< 18 years)/adults (≥ 18 years)	7/8	34/14	41/22
Предыдущее лечение ИИТ, n (%) Previous ITI treatment, n (%)			
да/yes	1 (6,7)	14 (29,2)	15 (23,8)
нет/no	14 (93,3)	34 (70,8)	48 (76,2)
Титр ингибиторов перед началом ИИТ, БЕ, медиана (диапазон) Inhibitor titer at ITI start, BU, median (range)	0,6 (0,0–3,9)	23,0 (0,3–9736,0)	16,2 (0,0–9736,0)
≥ 2 года между обнаружением ингибиторов и началом ИИТ, n (%) ≥ 2 years between inhibitor detection and start of ITI, n (%)	9 (60,0)	30 (62,5)	39 (61,9)
Возраст ≥ 7 лет перед началом ИИТ, n (%) Age ≥ 7 years at ITI start, n (%)	11 (73,3)	23 (47,9)	34 (54,0)
Титр ингибиторов ≥ 10 БЕ перед началом ИИТ, n (%) Inhibitor titer ≥ 10 BU/mL at start of ITI, n (%)	0 (0)	41 (85,4)	41 (65,1)
Пациенты с ≥ 1 неблагоприятным прогностическим фактором, n (%) Patients with ≥ 1 poor prognostic factor, n (%)	11 (73,3)	45 (93,7)	56 (88,9)
Неблагоприятные прогностические факторы на пациента, n (%) Poor prognostic factors per patient, n (%)			
0	4 (26,7)	3 (6,3)	7 (11,1)
1	2 (13,3)	12 (25,0)	14 (22,2)
2	8 (53,3)	11 (22,9)	19 (30,2)
3	1 (6,7)	14 (29,2)	15 (23,8)
4	0 (0)	8 (16,7)	8 (12,7)

Примечание. * – предыдущая неэффективность ИИТ является неблагоприятным прогностическим фактором для результата ИИТ.

Note. * – prior ITI failure is a poor prognostic factor for ITI outcome.

Из 63 пациентов 15 (24 %) в прошлом потерпели неудачу с ИИТ, включая 29 % (14/48) больных с высоким ответом. При анализе наличия неблагоприятных прогностических факторов для успеха достижения толерантности (предыдущая неэффективность при ИИТ, ≥ 2 лет между диагностикой ингибитора и началом ИИТ, возраст ≥ 7 лет на момент начала ИИТ и титр ингибитора ≥ 10 БЕ в начале ИИТ) 89 % (56/63) всех пациентов и 94 % (45/48) больных с высоким ответом имели, по крайней мере, ≥ 1 фактор риска для неблагоприятного прогноза ИИТ. Из 52 пациентов с информацией о типе мутации гена *F8* 96,2 % (50/52) больных были классифицированы как имеющие мутацию высокого риска (инверсия интрона 22 или интрона 1, нонсенс-мутации, большие делеции, небольшие делеции/вставки), в то время как 2 пациента были классифицированы как имеющие мутации низкого риска (миссенс-мутации). При этом 50 % (26/52) идентифицированных мутаций были инверсиями интрона 22, что характерно для тяжелой формы гемофилии А (рис. 1).

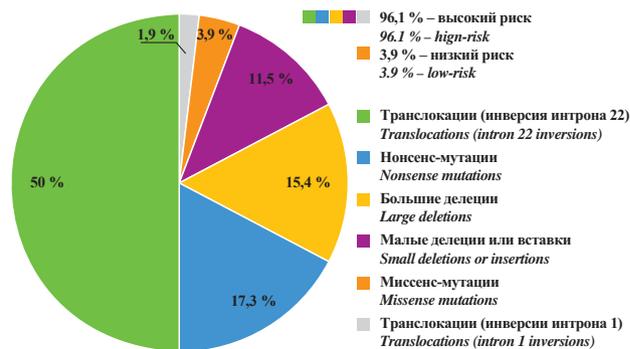


Рис. 1. Анализ мутации гена *F8*, n = 52. Высокий риск: транслокации, нонсенс-мутации, большие делеции, малые делеции/вставки. Низкий риск: миссенс-мутации

Fig. 1. *F8* gene mutation risk analysis, n = 52. High-risk: translocations, nonsense mutations, large deletions, small deletions/insertions. Low-risk: missense mutations

Пациенты с низким ответом (15/15) получали начальную среднюю (диапазон) суточную дозу препарата 100,0 (26,3–285,7) МЕ/кг массы тела в сутки.

Большинство больных с высоким титром ингибитора (70,8 % (34/48)) получали ИИТ по высокодозному протоколу с медианой начальной суточной дозы 262,9 (153,9–363,4) МЕ/кг массы тела. Другие 29,2 % (14/48) пациентов с высоким ответом получали лечение по промежуточному протоколу с медианой начальной дозы 98,1 (31,8–141,2) МЕ/кг массы тела в сутки. Частота введения препарата варьировалась с интервалами от 12 до 48 ч.

Результаты индукции иммунологической толерантности

Элиминация ингибиторов была достигнута у 71,4 % (45/63) пациентов с медианой (диапазон) 2,4 (0,0–27,4) мес (рис. 2); у 57 % (36/63) больных нормализация восстановления FVIII была зарегистрирована через 6 мес и у 68 % (43/63) – через 12 мес. Полный успех был достигнут у 66,7 % (42/63) всех пациентов с медианой (диапазон) 10,5 (2,4–28,0) мес (см. рис. 2). Рецидивов после достижения полного или частичного успеха ИИТ зарегистрировано не было.

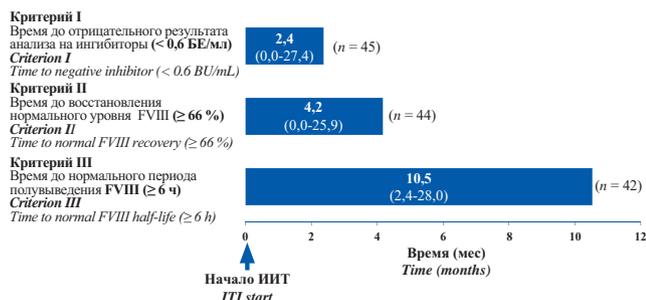


Рис. 2. Медиана (диапазон) времени до достижения результатов ИИТ, мес

Fig. 2. Median (range) time to achievement of ITI outcomes, months

Из пациентов, прошедших первичную ИИТ, элиминация ингибиторов была достигнута у 77,1 % (37/48) с медианой 2,4 мес (диапазон – 0,0–27,4). Полный успех наблюдался у 72,9 % (35/48) больных с первичной ИИТ с медианой 8,9 мес (диапазон – 2,4–28,0). Временные параметры достижения результатов ИИТ представлены в табл. 2.

Элиминация ингибиторов была достигнута у 67,9 % (38/56) пациентов, по крайней мере, с одним неблагоприятным прогностическим фактором. Совокупное влияние неблагоприятных прогностических факторов на результат ИИТ показано на рис. 3. Частота полного успеха у пациентов с 0, 1 или 2 неблагоприятными прогностическими факторами составила 100; 78,6 и 78,9 % соответственно.

Частота кровотечений при проведении индукции иммунологической толерантности

Из 63 пациентов у 47 (74,6 %) отмечались в общей сложности 664 ЭК в период между началом ИИТ и окончанием наблюдения. Из 664 ЭК 29 % (n = 192) были легкими, 58 % (n = 386) – умеренными, а 13 % (n = 86) – тяжелыми. Наиболее часто возникали кровоизлияния в суставы: 216/664 (32,5 %) гемартрозов коленных суставов и 130/664 (19,6 %) гемартрозов

Таблица 2. Результаты ИИТ

Table 2. Achievement of ITI outcomes

Результат Outcome	Пациенты, достигшие результата, n (%) Patients achieving outcome, n (%)		
	пациенты с низким ответом, n (%) low responders	пациенты с высоким ответом, n (%) high responders	все участники, n (%) all participants
Все участники All participants	15	48	63
первичная ИИТ primary ITI	14	34	48
Полный успех Complete success	14 (93,3)	28 (58,3)	42 (66,7)
первичная ИИТ primary ITI	13 (92,9)	22 (64,5)	35 (72,9)
Частичный успех Partial success	1 (6,7)	1 (2,1)	2 (3,2)
первичная ИИТ primary ITI	1 (7,1)	1 (2,9)	2 (4,2)
Частичный ответ Partial response	0 (0)	1 (2,1)	1 (1,6)
первичная ИИТ primary ITI	–	0 (0)	0 (0)
Частичная неэффективность Partial failure	0 (0)	2 (4,2)	2 (3,2)
первичная ИИТ primary ITI	–	2 (5,9)	2 (4,2)
Неэффективность ИИТ ITI failure	0 (0)	16 (33,3)	16 (25,4)
первичная ИИТ primary ITI	–	9 (26,5)	9 (18,8)

голеностопных суставов. Среднее количество кровотечений на 1 пациента составляло 10,5, а медиана – 4 (диапазон – 0–98) (табл. 3). Большинство кровотечений произошло в период между началом ИИТ и достижением I критерия (снижение титра ингибитора < 0,6 БЕ). Среднемесячная частота кровотечений после достижения отрицательного титра ингибитора снизилась более чем в 10 раз, в среднем с 0,60 для всех пациентов в начале ИИТ до 0,04 после снижения титра ингибитора < 0,6 БЕ, в том числе и у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (рис. 4). После достижения нормализации восстановления (критерий II) и периода полувыведения (критерий III) FVIII не было зарегистрировано значительного дальнейшего снижения частоты развития кровотечений. Вследствие уменьшения частоты кровотечений ежемесячная частота дополнительного применения препаратов шунтирующего действия снизилась со среднего значения 4,09 для всех пациентов между началом ИИТ и достижением критерия I до среднего 0,59 между достижением критерия I и критерия II. К концу периода наблюдения средняя ежемесячная частота применения препаратов шунтирующего действия составила 0,01 для всех пациентов (рис. 5).

Снижение дозы до профилактической

Пациентам, у которых был достигнут полный успех ИИТ, доза концентрата FVIII постепенно снижалась

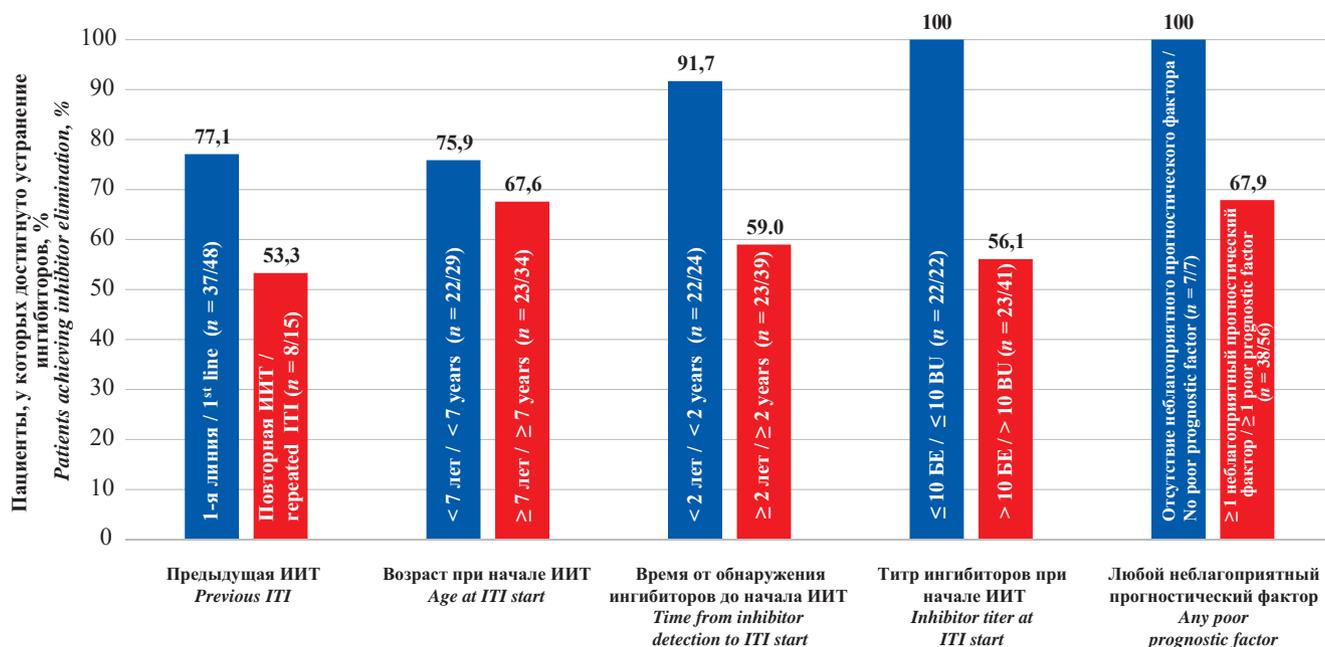


Рис. 3. Результаты ИИТ в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов

Fig. 3. Percentage of patients achieving inhibitor eradication per poor prognostic factor

Таблица 3. Количество ЭК от начала ИИТ до достижения критерия I, от I до II, от II до III, от III до конца исследования и от начала ИИТ до конца исследования

Table 3. Number of bleeding episodes from ITI start to criterion I, from I to II, from II to III, from III to study end, and from ITI start to study end

Параметр Parameter	Число пациентов Number of patients	Среднее количество ЭК на 1 пациента Average number of bleeding episodes per 1 patient	Медиана (диапазон) Median (range)
От начала ИИТ до достижения критерия I ITI start to achievement of criterion I	63	9,2 (19,1)	2 (0–98)
От достижения критерия I до достижения критерия II Achievement of criterion I to achievement of criterion II	45	0,2 (0,8)	0 (0–4)
От достижения критерия II до достижения критерия III Achievement of criterion II to achievement of criterion III	44	0,5 (1,1)	0 (0–5)
От достижения критерия III до конца исследования Achievement of criterion III to study end	42	1,2 (2,1)	0 (0–8)
От начала ИИТ до окончания исследования ITI start to study end	63	10,5 (18,9)	4 (0–98)

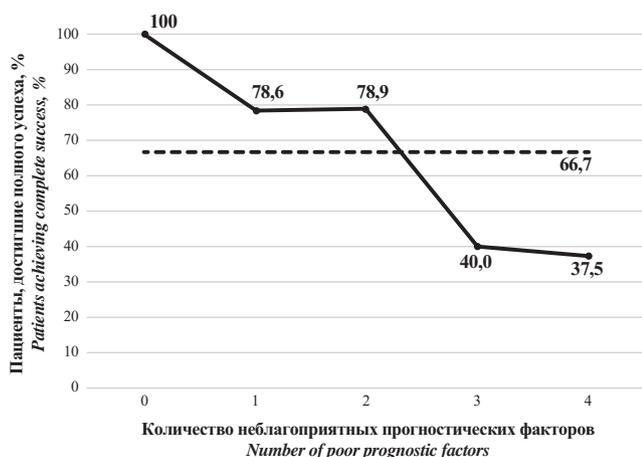


Рис. 4. Частота неблагоприятных прогностических факторов и результат ИИТ

Fig. 4. Frequency of poor prognostic factors and ITI outcome

до стандартной профилактической дозы. Среднее время до начала профилактики составило 21,0 (медиана – 19,8; диапазон – 9,0–44,3) мес.

Безопасность

В популяцию для оценки безопасности были включены все пациенты (n = 73), получавшие лечение препаратом Октанат®. Из них у 37 (50,7 %) больных были зарегистрированы 237 возникших во время лечения нежелательных явлений/инфекций. Из 237 нежелательных явлений 234 были признаны инфекциями, в том числе инфекции дыхательных путей (n = 25), озноб (n = 80). Были зарегистрированы 4 возникших во время лечения серьезных нежелательных явления, все из которых были сочтены «не связанными» или «маловероятно связанными» с исследуемым препаратом. Все они разрешились (табл. 4).

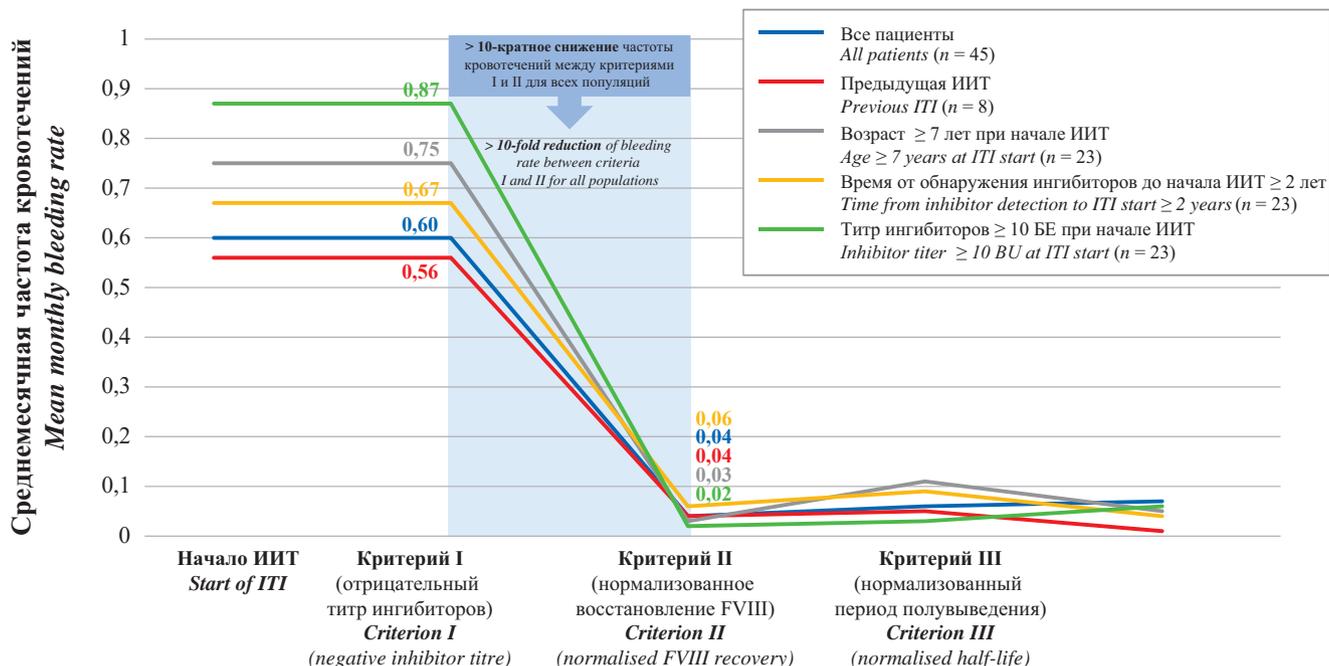


Рис. 5. Частота кровотечений до ИИТ и после достижения критериев I, II и III

Fig. 5. Bleeding rates before ITI and after achievement of criteria I, II and III

Обсуждение

В настоящем анализе сообщается о результатах ИИТ для 63 пациентов, большинство из которых имели неблагоприятный прогноз, получавших лечение препаратом Октанат® в рамках проспективного наблюдения по протоколам исследований ObsITI и ITI-01 в России.

Из пациентов, прошедших первичную ИИТ, 77,1 % достигли элиминации ингибиторов с медианой в 2,4 мес, а 72,9 % – полного успеха с медианой в 8,9 мес. После элиминации ингибиторов частота развития кровотечений значительно снизилась. Эти результаты согласуются с результатами международного наблюдательного исследования по оценке эффективности ИИТ при лечении различными концентратами FVIII [10] и коррелируют с результатами других исследований, в которых использовались определения Международного семинара ИИТ для успеха достижения толерантности [17, 19–21]. Частота достижения полного успеха в других исследованиях варьировалась от 50,9 % в популяции пациентов с различными титрами ингибиторов, получавших концентраты FVIII средней степени очистки, до 69,7 % у больных с высоким титром ингибитора, но не имеющих неблагоприятных прогностических факторов, получавших терапию rFVIII [21, 22]. В настоящем анализе, где 66,7 % всех пациентов достигли полного успеха, показатели успеха составили 100; 78,6 и 78,9 % у больных с 0, 1 и 2 неблагоприятными прогностическими факторами успеха ИИТ соответственно.

Ни у одного пациента не было рецидивов в течение 12 мес после достижения полного успеха, что может быть обусловлено крайне медленным постепенным

снижением дозы и переводом больного на профилактику с применением препарата FVIII. Частота рецидивов в других опубликованных исследованиях [19–23] варьировалась от отсутствия рецидивов в течение 3-летнего периода наблюдения [20] до 12,8 % рецидивов в течение 12 мес в различных группах пациентов [23], получавших как pdFVIII/vWF, так и rFVIII.

Частота полного успеха при использовании препарата Октанат® была выше у пациентов, получавших первичную ИИТ, по сравнению со 2-й и последующими попытками проведения иммунотолерантной терапии (72,9 % против 46,7 %) и у больных с низким титром ингибитора по сравнению с пациентами с высоким ответом (93,3 % против 58,3 %). Эти данные согласуются с общими данными исследования ObsITI [10] и другими опубликованными данными [20–22, 24].

Время достижения полного успеха в настоящем наблюдении (медиана – 10,5 мес, диапазон – 2,4–28) сопоставимо со средней продолжительностью успешной ИИТ (медиана – 8,1 мес, диапазон – 1,0–11,9) с применением другого концентрата pdFVIII/vWF [25]. Также полученные нами данные коррелируют с опубликованными ранее результатами международных исследований по проведению ИИТ, в которых пациенты, получавшие концентраты pdFVIII/vWF в качестве 1-й линии иммунотолерантной терапии, достигли полного успеха в 63,4 % случаев (26/41) и в 36,8 % (7/19) при повторной ИИТ с общей медианой времени достижения успеха 19 мес (диапазон – 3–56) [20]. В исследовании рекомбинантного гибридного препарата FVIII с удлинённым периодом полужизни за счет присоединения Fc-фрагмента иммуноглобулина у 4/7 (58,3 %) больных, получавших

Таблица 4. Возникшие во время лечения серьезные нежелательные явления на препарат/инфекции (популяция для оценки безопасности, n = 73)
Table 4. Treatment-emergent serious adverse drug reactions/infections (safety population, n = 73)

Нежелательное явление на препарат/инфекция <i>Adverse drug reaction/infection</i>	n	Интенсивность <i>Intensity</i>	Исход <i>Outcome</i>	Причинно-следственная связь <i>Causality</i>
Инфекция, связанная с устройством <i>Device related infection</i>	2	Умеренная <i>Moderate</i> (n = 2)	Пациенты выздоровели, явление разрешилось <i>Recovered, resolved</i> (n = 2)	Не связано <i>Not related</i> (n = 1) Маловероятная связь <i>Unlikely</i> (n = 1)
Пневмония <i>Pneumonia</i>	1	Тяжелая <i>Severe</i>	Пациент выздоровел, явление разрешилось <i>Recovered, resolved</i>	Не связано <i>Not related</i>
Удаление центрального венозного катетера <i>Central venous catheter removal</i>	1	Легкая <i>Mild</i>	Пациент выздоровел, явление разрешилось <i>Recovered, resolved</i>	Не связано <i>Not related</i>

первичную ИИТ, был достигнут отрицательный титр ингибиторов с медианой времени 6,4 мес (диапазон – 0,9–14,7) [19]. При повторных попытках ИИТ 7/12 (58,3 %) пациентов достигли отрицательного титра ингибиторов с медианой 3,2 мес (диапазон – 0,7–15,6). В настоящем исследовании у 37/48 (77,1 %) больных при первичной ИИТ и у 8/15 (53,3 %) пациентов при повторной ИИТ была достигнута элиминация ингибиторов с общей медианой времени 2,4 мес (диапазон – 0,0–27,4).

Профиль безопасности в текущем исследовании соответствовал известному профилю безопасности препарата и соответствовал аналогичным исследованиям, где нежелательные явления не были зарегистрированы или отмечались в незначительном количестве (многие из них были связаны с венозным доступом) [26, 27].

Публикуя полученные результаты, мы понимаем, что ограничением этого анализа является потенциальная неоднородность режимов лечения, присущая реальной клинической практике. Однако, по нашему мнению, немаловажным является возможность проведения долгосрочного анализа в этнически однородной когорте пациентов одной страны, что

является практически невозможным при проведении международных исследований. Также положительными сторонами анализа являются проспективный набор участников, большой объем выборки и длительный период последующего наблюдения, а также широкие критерии включения, которые охватывают все возрасты, благоприятные и неблагоприятные прогностические факторы, а также первичную и повторную ИИТ. Реальные условия сбора данных являются еще одним преимуществом, отражающим важный источник доказательств для принятия будущих решений. И, наоборот, применение согласованных международных критериев анализа делает данные более ценными для сравнения с другими исследованиями.

Заключение

ИИТ с применением препарата Октанат® в реальных условиях в России продемонстрировала возможность достижения быстрого и устойчивого успеха даже у пациентов с несколькими неблагоприятными прогностическими факторами. Настоящий анализ демонстрирует сохраняющуюся актуальность проведения ИИТ для самых тяжелых пациентов с гемофилией А, осложненной ингибиторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rocino A., Franchini M., Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII/IX. *J Clin Med* 2017;6. doi: 10.3390/jcm6040046.
- Garagiola I., Palla R., Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res* 2018;168:20–7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.027.
- Walsh C.E., Jimenez-Yuste V., Auerswald G., Grancha S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2016;116:S10–7. doi: 10.1160/TH16-01-0049.
- Di Minno M.N., Di Minno G., Di Capua M., Cerbone A.M., Coppola A. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia* 2010;16:e190–201. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02100.x.
- Giangrande P.L.F., Hermans C., O'Mahony B., de Kleijn P., Bedford M., Batorova A., Blatný J., Jansone K.; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:66. doi: 10.1186/s13023-018-0800-z.
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Национальные клинические рекомендации по лечению гемофилии. [Электронный ресурс]: <http://www.cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/104>. [Zozulya N.I., Kumszkova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. National clinical guidelines for the treatment of hemophilia. [Electronic resource]: <http://www.cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/104> (In Russ.)].
- Valentino L.A., Kempton C.L., Kruse-Jarres R., Mathew P., Meeks S.L., Reiss U.M., International Immune Tolerance Induction Study, Investigators. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015;21:559–67. doi: 10.1111/hae.12730.
- Collins P., Chalmers E., Alamelu J., Hay C., Liesner R., Makris M., Mathias M., Payne J., Rangarajan S., Richards M., Talks K., Tunstall O., Williams M., Hart D.P. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia* 2017;23:654–9. doi: 10.1111/hae.13264.
- Santagostino E., Young G., Escuriola Ettingshausen C., Jimenez-Yuste V., Carcao M. Inhibitors: a need for eradication? *Acta Haematol* 2019;141:151–5. doi: 10.1159/000495454.
- Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Vdovin V., Zozulya N., Plyushch O., Svirin P., Andreeva T., Bubanska E., Campos M., Benedik-Dolnicar M., Jimenez-Yuste V., Kitanovski L., Klukowska A., Momot A., Osmulskaya N., Prieto M., Salek S.Z., Velasco F., Pavlova A., Oldenburg J., Knaub S., Jansen M., Belyanskaya L., Walter O.; ObsITI study group; ObsITI committee. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2016;22:87–95. doi: 10.1111/hae.12774.
- Zozulya N., Vdovin V., Andreeva T., Shiller E., Svirin P. Thirteen years of clinical experience with Immune Tolerance Induction (ITI) using a plasma-derived FVIII containing von Willebrand Factor (pdFVIII/VWF). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2019;3(Issue S1):PB0732. doi: 10.1002/rth2.12229.
- Kreuz W., Escuriola-Ettingshausen C., Auerswald G., Heidemann P., Kemkes-Matthes B., Schneppenheim R., Behnisch W., Kobelt R., Martinez Sauer I., Mentzer D., Gnekow A., Klingebiel T. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A – patients with inhibitors – the choice of concentrate affecting success. *Haematologica* 2001;86:16–22. doi: 10.1111/hae.12774.
- Auerswald G., Spranger T., Brackmann H.H. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003;88:EREPO5. PMID: 12826531.
- Brackmann H.H., White II G.C., Berntorp E., Andersen T., Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia* 2018;24(Suppl. 3):3–14. doi: 10.1111/hae.13445.
- Verbruggen B., Novakova I., Wessels H., Boezeman J., van den Berg M., Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995;73:247–51. PMID: 7792738.
- Brackmann H.H., Oldenburg J., Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors - twenty years' 'bonn protocol'. *Vox Sang* 1996;70:30–5. doi: 10.1111/j.1423-0410.1996.tb01346.x.
- Di Michele D.M., Hoots W.K., Pipe S.W., Rivard G.E., Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13:1–22. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01497.x.
- Blanchette V.S., Key N.S., Ljung L.R., Manco-Johnson M.J., van den Berg H.M., Srivastava A., Subcommittee on Factor VIII, Factor IX, Rare Coagulation Disorders of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1935–9. doi: 10.1111/jth.12672.
- Carcao M., Shapiro A., Staber J.M., Hwang N., Druzgal C., Lieuw K., Belletrutti M., Thornburg C.D., Ahuja S.P., Morales-Arias J., Dumont J., Miyasato G., Tsao E., Jain N., Pipe S.W. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018;24:245–52. doi: 10.1111/hae.13413.
- Oldenburg J., Jimenez-Yuste V., Peiro-Jordan R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014;20:83–91. doi: 10.1111/hae.12263.
- Hay C.R., Di Michele D.M., International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335–44. doi: 10.1182/blood-2011-08-369132.
- Mariani G., Ghirardini A., Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thrombosis and haemostasis* 1994;72:155–8. PMID: 7974364.
- Antun A., Monahan P.E., Manco-Johnson M.J., Callaghan M.U., Kanin M., Knoll C., Carpenter S.L., Davis J.A., Guerrero M.F., Kruse-Jarres R., Ragni M.V., Witmer C., McCracken C.E., Kempton C.L. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1980–8. doi: 10.1111/jth.13143.
- Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:333–9. doi: 10.1111/hae.12288.
- Santagostino E., Rangarajan S., Oldenburg J., Peiró-Jordan R., Jiménez-Yuste V. Rapid and sustained immune tolerance to inhibitors induced by a plasma-derived, VWF-containing FVIII concentrate. *Haemophilia* 2019;25(2):e110–3. doi: 10.1111/hae.13676.
- Rangarajan S., Jiménez-Yuste V., Santagostino E. Adult haemophilia A patients with inhibitors: successful immune tolerance induction with a single FVIII/VWF product. *Haemophilia* 2014;20:e414–7. doi: 10.1111/hae.12521.
- Octapharma AG. Octanate Summary of Product Characteristics, 2015.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-64-77>

Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы

А.М. Сулейманова^{1,2}, Д.Ю. Качанов¹, Е.Н. Имянитов³, В.Ю. Рошин¹, Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева²
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

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

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — редкий вид новообразования с неопределенным биологическим потенциалом. ВМО могут встречаться как в детском, так и во взрослом возрасте. Стандартом терапии является радикальное хирургическое лечение, однако для пациентов с неоперабельными/рецидивирующими или метастатическими формами ВМО терапевтические опции весьма ограничены. В данном обзоре литературы описаны специфические клинические, морфологические и биологические характеристики данного новообразования, приведены современные подходы диагностики и лечения ВМО.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль, дети, редкие опухоли, ген *ALK*

Для цитирования: Сулейманова А.М., Качанов Д.Ю., Имянитов Е.Н., Рошин В.Ю., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):64–77.

Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review

A.M. Suleymanova^{1,2}, D. Yu. Kachanov¹, E.N. Imyanitov³, V. Yu. Roshchin¹, T. V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva²

¹Dmitry 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; ³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare type of neoplasm with undetermined biological potential. IMT can occur in both childhood and adulthood. The standard of therapy is radical surgical treatment, but for patients with inoperable/recurrent or metastatic forms of IMT, therapeutic options are very limited. This literature review describes specific clinical, morphological and biological characteristics of this neoplasm, provides modern approaches to the diagnosis and treatment of IMT.

Key words: inflammatory myofibroblastic tumors, children, rare tumors, gene *ALK*

For citation: Suleymanova A.M., Kachanov D. Yu., Imyanitov E.N., Roshchin V. Yu., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):64–77.

Информация об авторах

А.М. Сулейманова: аспирант очной формы обучения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 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>

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

Е.Н. Имянитов: член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail evgeny@imyanitov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

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

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

A.M. Suleymanova: Postdoctoral Fellowship Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 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; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

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 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fcho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

E.N. Imyanitov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Biology of Tumor Growth and the Laboratory of Molecular Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; https://orcid.org/0000-0003-4529-7891, SPIN-код: 1909-7323

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

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

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

A.M. Сулейманова, Д.Ю. Качанов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

E.N. Имянитов, В.Ю. Рошин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева: научная редакция статьи

Authors' contributions

A.M. Suleymanova, D.Yu. Kachanov: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

E.N. Imyanitov, V.Yu. Roshchin, T.V. Shamanskaya, 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

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — новообразование с неопределенным биологическим поведением, для которого характерна гетерогенность как гистологической картины, так молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе его развития. По оценкам экспертов, в США ежегодно диагностируется от 150 до 200 новых случаев ВМО. Данный вид опухоли встречается у пациентов различной возрастной категории. Стандартом их лечения является радикальное хирургическое удаление. В случаях нерадикального оперативного лечения риск развития локальных рецидивов увеличивается, что подчеркивает важность хирургического метода для данного вида новообразований. У пациентов с метастатической и первично-множественной формой, а также рецидивами заболевания терапевтические опции весьма ограничены. В результате исследовательских работ нескольких научных групп, включая нашу, стало понятным, что в патогенезе ВМО играют роль хромосомные транслокации таких генов, как *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *PDGFR β* , *RET*, что привело к перевороту в отношении тактики терапии таких пациентов. Применение *ALK*- и *ROS1*-ингибиторов показало свою высокую эффективность. Однако остается открытым вопрос о тактике терапии в случае *ALK*-негативных ВМО. В данном обзоре приведены клинико-лабораторные, патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики ВМО, обсуждены подходы к диагностике и лечению данного вида опухолей.

История вопроса и эпидемиология

Первое описание воспалительной псевдоопухоли датируется 1939 г., когда Н. Brunn et al. при анализе регистра опухолей грудной клетки описали процессы в паренхиме легких и охарактеризовали их как поствоспалительные, репаративные изменения [1]. С этого момента в научной литературе под термином

«воспалительная псевдоопухоль» стали понимать группу различных процессов, имеющих схожую гистологическую картину, которая включала в себя как поствоспалительные, инфекционные, так и репаративные процессы (идиопатические, послеоперационные). Позднее, в 1955 г., J.D. Lane et al. ввели в литературу термин «плазматическая гранулема», основываясь на гистологической картине опухоли, схожей с воспалительной псевдоопухолью, но характеризующейся преобладанием плазматических клеток [2].

В начале 1990-х годов J.M. Meis и F.M. Enzinger описали опухоль, схожую по гистологической картине с воспалительной псевдоопухолью, но имеющую более агрессивное клиническое течение, и назвали ее воспалительной фибросаркомой. Так, по представленным данным, из 27 пациентов, находившихся под наблюдением, 5 (19 %) умерли от прогрессии заболевания, 2 (7 %) — по другим причинам, не связанным с основным заболеванием, 20 (74 %) пациентов живы. В 10 (37 %) случаях развился локальный рецидив. В 2 наблюдениях отдаленные метастазы были отмечены на момент постановки диагноза, а в 1 случае — при рецидиве заболевания. Медиана возраста пациентов составила 8,5 года (разброс — 2 мес — 74 года) [3].

В 1995 г. С.М. Coffin et al. впервые ввели термин ВМО. В своем исследовании они представили данные 84 пациентов с ВМО экстрапульмонарной локализации, имеющих схожую клиническую и гистологическую картину с воспалительной фибросаркомой. Однако ни в одном случае не было выявлено отдаленных метастазов, а частота рецидивов заболевания была несколько ниже (25 %) опубликованных ранее данных. Медиана возраста пациентов составила 9 лет (разброс — 3 мес — 46 лет) [2–4]. В работе итальянской исследовательской группы представлены характеристики 26 больных с ВМО. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, была равна 60 мес (разброс — 8–216 мес) [5]. В 2018 г. опубликована

работа немецкой исследовательской группы, в которой проанализированы 38 больных с ВМО. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 109,2 мес (разброс – 0–202,8 мес). Наиболее часто опухоль локализовалась в брюшной полости [6]. В недавнем исследовании Европейской группы по изучению сарком мягких тканей было проанализировано 60 случаев ВМО. Интересно, что изначально в исследование были включены 80 пациентов, однако при референсе гистологического материала диагноз ВМО подтвердился лишь в 60 наблюдениях. Медиана возраста пациентов составила 9,5 года (разброс – 2 мес – 24 года). В 59 случаях заболевание имело локализованную форму, мультифокальную/метастатическую – в 1. В 14/60 случаях опухоль локализовалась в легких, в 2 наблюдениях ВМО представляла собой вторичную опухоль после завершения терапии по поводу саркомы Юинга и рабдомиосаркомы. Основные когортные исследования пациентов с ВМО представлены в табл. 1 [7].

Известно большое количество терминов, используемых в научной литературе для описания ВМО, к наиболее часто встречающимся относятся: воспалительная псевдоопухоль, ксантоматозная гранулема, воспалительная фибромиксоидная опухоль, псевдо-саркоматозная воспалительная пролиферация и т. д. Такое разнообразие терминов привело к отсутствию систематического накопления информации о данном виде опухоли, что и послужило причиной отсутствия крупных когортных исследований. Стоит подчеркнуть, что термин «воспалительная псевдоопухоль» до настоящего времени широко используется в научной литературе, однако предпочтительным остается термин ВМО, поскольку под воспалительными псевдоопухольями описан целый ряд как неопухолевых, так и истинных неопластических процессов. Так, в руководстве по патологической анатомии опухолей мягких тканей человека (Enzinger and Weiss's soft tissue tumors) под термином «воспалительные псевдоопухоли» наря-

Таблица 1. Основные когортные исследования у пациентов с ВМО

Table 1. Main cohort studies in patients with IMT

№	Авторы, год Authors, year	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Пол, м/ж Gender, male/female	Наблюдение Observation
1	J.M. Meis, F.M. Enzinger, 1991 ¹	38	2 мес – 74 года (медиана – 8,5 года) 2 months – 74 years (median – 8.5 years)	23/15	6–240 мес (медиана – 57 мес) ² 6–240 months (median – 57 months) ²
2	C.M. Coffin et al., 1995 ³	80	3 мес – 46 лет (медиана – 9 лет) 3 months – 46 years (median – 9 years)	36/48	3–168 мес (медиана – 14 мес) ⁴ 3–168 months (median – 14 months) ⁴
3	O. Lopez-Nunez et al., 2001	12	0–12 мес (медиана – 6 мес) 0–12 months (median – 6 months)	8/4	3–140 мес (медиана – 109,2 мес) ⁵ 3–140 months (median – 109.2 months) ⁵
4	C.M. Coffin et al., 2001	40	0–28 мес (медиана – 14 мес) 0–28 months (median – 14 months)	18/22	Нет данных No data
5	C.M. Coffin et al., 2007	59	3 нед – 74 года (медиана – 37 лет) 3 weeks – 74 years (median – 37 years)	29/30	3–132 мес (медиана – 36 мес) 3–132 months (median – 36 months)
6	R. Allagio et al., 2009	26	8–216 мес (медиана – 60 мес) 8–216 months (median – 60 months)	13/13	4–168 мес (медиана – 6,6 мес) 4–168 months (median – 6.6 months)
7	C.R. Antonescu et al., 2015	62	4 мес – 74 года (медиана – 37 лет) 4 months – 74 years (median – 37 years)	32/30	Нет данных No data
8	B.G. Dalton et al., 2016	32	7 мес – 17 лет (медиана – 8,5 года) 7 months – 17 years (median – 8.5 years)	14/18	1–216 мес (медиана – 31,2 мес) 1–216 months (median – 31.2 months)
9	S. Kube et al., 2018	38	0,0–16,9 мес (медиана – 9,1 мес) 0.0–16.9 months (median – 9.1 months)	26/12	0–202,8 мес (медиана – 109,2 мес) ⁶ 0–202.8 months (median – 109.2 months) ⁶
10	M. Casanova et al., 2020	60	2 мес – 24 года (медиана – 9,5 года) 2 months – 24 years (median – 9.5 years)	33/27	≈ 60 мес ≈ 60 month

Примечание. ¹ – в исследование включены пациенты с локализацией процесса в брыжейке и забрюшинном пространстве; ² – информация по наблюдению доступна в 27 случаях, 11 пациентов потеряны из-под наблюдения; ³ – в исследование включены пациенты с ВМО внелегочной локализации; ⁴ – данные о клиническом наблюдении были доступны в 53 случаях; 5, 6 – один пациент потерян из-под наблюдения.

Note. ¹ – the study includes patients with localization of the process in the mesentery and retroperitoneal space; ² – follow up information was available in 27 cases; ³ – the study includes patients with extrapulmonary IMT; ⁴ – follow up information was available in 53 cases; 5, 6 – one patient lost from observation.

ду с истинными ВМО объединяют такие состояния, как репаративные идиопатические и постоперационные процессы, инфекционные процессы, вызванные микобактериями, и воспалительно-фолликулярную дендритно-клеточную опухоль [8].

На протяжении многих лет вопросы этиологии ВМО, клинического течения и биологических характеристик опухоли были предметом широкой дискуссии. Одним из первых шагов в определении ВМО, как отдельной нозологической формы, явилась идентификация миофибробластов как морфофункциональной единицы и определение их функции в регенерации тканей при различных доброкачественных и злокачественных процессах (нодулярный фасциит, злокачественная фиброзная гистиоцитома и т. д.) [9].

Исторически в качестве патогенеза развития заболевания рассматривались механизмы неадекватного ответа на повреждение тканей неизвестной этиологии. Кроме того, персистенция вируса Эпштейна–Барр, вируса герпеса человека 8-го типа, целого ряда бактериальных, риккетсиозных, грибковых агентов также рассматривались в качестве возможных этиологических факторов развития заболевания [10]. Однако в более крупных исследованиях с включением большего числа пациентов было показано, что вклад инфекционных агентов незначителен. Лишь в середине 1990-х годов впервые были опубликованы данные о клональных транслокациях с участием 2-й хромосомы (локус 2p23) у пациентов с ВМО, вследствие чего стало понятно, что речь идет об истинном неопластическом процессе (рис. 1).

Клинические характеристики

Согласно классификации опухолей мягких тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), переизданной в 2013 г., ВМО относится к фибробластическим/миофибробластическим опухолям с промежуточным биологическим потенциалом. ВМО встречается во всех возрастных группах, от неонатального периода (инфантильные ВМО) до развития заболевания у лиц пожилого возраста [11, 12].

ВМО могут локализоваться в любой анатомической области, включая такие редкие локализации, как матка, сердечная мышца, поджелудочная железа, трахея, наружное ухо, язык и т. д. [13–18]. Несмотря на разнообразие в анатомической локализации, исторически были выделены 2 основные формы: легочная и внелегочная (рис. 2). При этом наиболее частыми внелегочными локализациями являются брюшная полость, сальник и брыжейка. Так, в исследованиях С.М. Coffin et al. показано, что в 36/84 (43 %) случаях образование локализовалось именно в этих областях [4, 9].

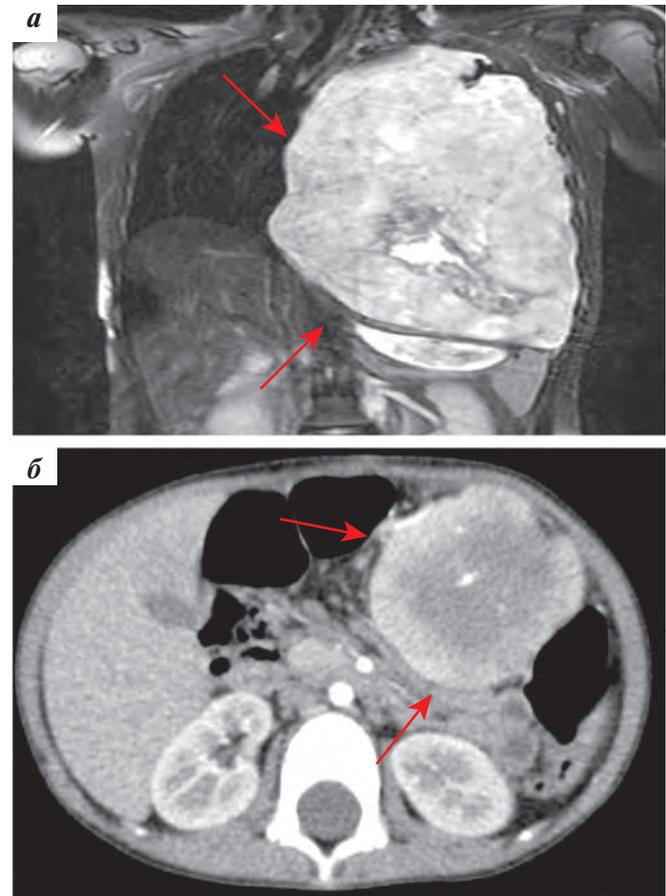


Рис. 2. КТ-картина ВМО: а – левый гемиторакс; б – желудок
Fig. 2. CT scans of IMT: a – left hemithorax, б – stomach

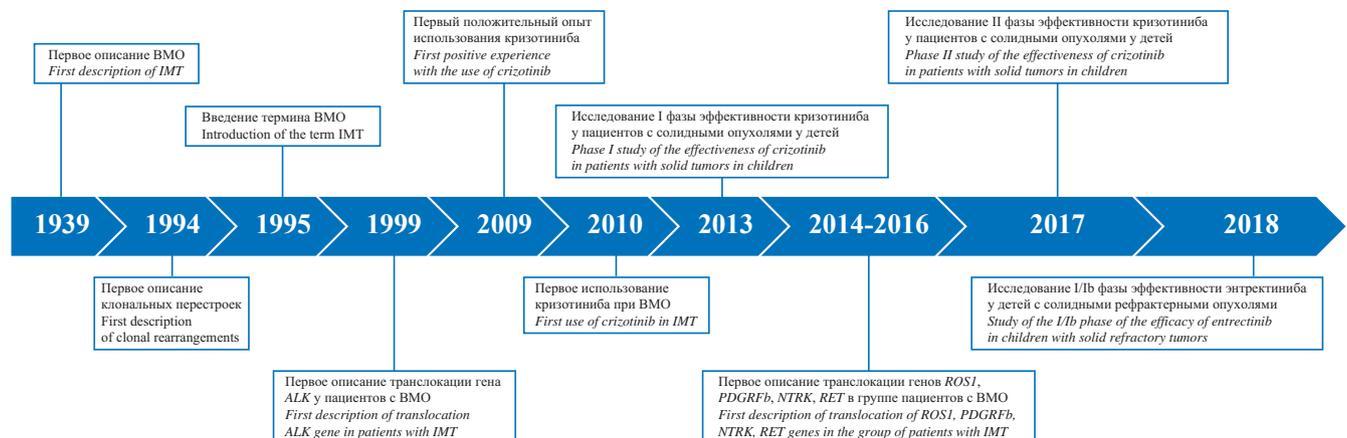


Рис. 1. Основные вехи изучения ВМО
Fig. 1. Main milestones of developing IMT

Стоит подчеркнуть, что внелегочные формы ВМО встречаются преимущественно у детей в первом десятилетии жизни, пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 5 до 9 лет. У пациентов старше 20 лет внелегочные формы ВМО встречались достаточно редко. Данные о половом преобладании у различных исследователей расходятся [4, 5, 9].

Клинические симптомы заболевания неспецифичны и зачастую обусловлены локализацией и массой опухоли. При локализации процесса в легких на первый план выходят неспецифические респираторные симптомы – кашель, боли в грудной клетке. Для опухолей, локализованных в брюшной полости, характерно наличие абдоминального болевого синдрома, гастроинтестинальные симптомы. Кроме того, в ряде случаев заболевание может протекать под маской других клинических состояний, к примеру – кишечной непроходимости [19]. У 15–30 % пациентов с ВМО наблюдаются системные проявления, включая повышение температуры тела, ночные поты, потерю веса и недомогание, обусловленные секрецией цитокинов. Лабораторно в половине случаев отмечается повышение маркеров воспалительной активности (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6)), тромбоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия, микроцитарная анемия. Системные проявления могут исчезнуть после хирургического удаления образования, а повторное появление клинических и лабораторных симптомов может служить первым признаком рецидива или прогрессии заболевания [4, 20]. Подобное клиническое течение характерно для плазмноклеточного варианта болезни Кастлемана, при которой гиперпродукция ИЛ-6 считается основной причиной системных проявлений заболевания. Аналогично при ВМО наличие провоспалительных клинических и лабораторных изменений связывают с секрецией опухолевыми клетками ИЛ-6 [20].

Для ВМО характерна невысокая частота встречаемости отдаленных метастазов. Описаны случаи метастатического поражения лимфатических узлов, легких, печени, головного мозга, костного мозга, костей скелета [5, 21, 22]. До настоящего времени остается открытым вопрос: считать ли отдаленные очаги истинными метастатическими поражениями или же они являются проявлением мультифокальной формы заболевания? В исследовании С.М. Coffin et al. с включением 53 пациентов с ВМО не сообщалось о метастазировании ни в одном случае, тогда как в исследовании J.M. Meis и F.M. Enzinger у 3/27 больных описано метастатическое поражение легких и головного мозга [3]. L.V. Debelenko et al. описали наличие идентичной клональной перестройки гена *ALK* (химерный транскрипт *CARS-ALK*) как в первичной опухоли, так и в метастатическом очаге, что подтверждает метастатический потенциал этой опухоли [23].

В научной литературе приведены данные о развитии ВМО в сочетании с другими опухолевыми заболеваниями, как доброкачественными, так и злокаче-

ственными. К примеру, описан случай развития ВМО у пациента с нефробластомой, развитие ВМО печени у пациента с хроническим склерозирующим холангитом, аденокортикальным раком, лимфомой Ходжкина и, что представляет особый интерес, – формирование опухоли у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [5, 24].

Гистологическая картина

Макроскопически ВМО представляет собой единичные или множественные узлы с белой или серой «грязной», блестящей поверхностью. Размеры образования в среднем составляют 6 см в наибольшем измерении (разброс – 1–20 см). Наличие кальцификатов и геморрагического пропитывания нехарактерно, но может выявляться [4].

Микроскопически ВМО представляет собой сочетание веретенклеточного компонента и различного воспалительного фона (плазматические клетки, эозинофилы, нейтрофильные лейкоциты). В ряде случаев опухоль состоит преимущественно из веретенообразных клеток, свободно расположенных в миксоидной или гиалиновой строме с рассеянными воспалительными клетками, чем-то напоминающими нодулярный фасцит. Возможно сочетание в различных пропорциях веретенклеточного – истинно неопластического компонента и реактивного фона в одной и той же опухоли, при этом одной из причин формирования воспалительного инфильтрата является продукция опухолевыми клетками цитокинов, таких как ИЛ-6 [25]. Митотическая активность в большинстве случаев низкая (0–2 фигуры митоза на 10 полей зрения). Некрозы и инвазия в сосуды в типичных случаях описана, однако встречается редко. В случае рецидива заболевания можно видеть злокачественную трансформацию опухоли, сопровождающуюся увеличением клеточности, частоты митозов, появлением маркеров ядерной атипичности, наличием фигур атипичных митозов и полей некроза.

Цитологические характеристики злокачественной трансформации варьируемы и могут включать наличие гиперклеточной, веретенклеточной, эпителиоидной/гистиоцитоподобной или круглоклеточной морфологии [4, 25].

Несмотря на разнообразие гистологической картины, в 1995 г. С.М. Coffin et al. описали 3 основных гистологических паттерна ВМО, включающих компактный/веретенклеточный, миксоидный/сосудистый и гипоклеточный фиброзный, при этом нередко возникают сложности в дифференциальной диагностике последнего паттерна ВМО с IgG4-связанным склерозирующим заболеванием из-за схожей гистологической картины. Взаимосвязи между указанными гистологическими типами опухоли и прогнозом заболевания до настоящего времени выявлено не было. Однако в 2011 г. А. Mariño-Enríquez et al. описали отдельный гистологический тип ВМО – эпителиоидную воспалительную миофибробластическую саркому (ЭВМС), для которой характерно более агрессив-

ное клиническое течение и, как следствие, худший прогноз. Гистологически ЭВМС имеет морфологию крупных эпителиоидных клеток с везикулярными ядрами, крупными ядрышками и амфифильно-эозинофильной цитоплазмой. Плазматические клетки часто отсутствуют, примерно в половине случаев отмечается наличие зон некроза, при этом митотическая активность равна 4/10 фигур митоза на 10 полей зрения. Еще одним интересным выводом данной работы стало наличие корреляции между гистологическим типом опухоли и наличием перестройки гена *ALK* с формированием характерного химерного транскрипта *RANBP2/ALK*, что, возможно, и является причиной более агрессивного течения заболевания [26].

Гистологическая картина при инфантильных формах ВМО охарактеризована в работе О. Lopez-Nunez, где были проанализированы клинико-морфологические и молекулярные характеристики опухоли. В большинстве случаев (50 %) морфологическая картина имела гипоклеточную миксоидную структуру, богатая сосудистая сеть определялась во всех наблюдениях. Это, возможно, связано с возрастом пациентов, так как подобная гистологическая картина реже встречается у детей старшего возраста [12]. Примечательно, что воспалительный компонент не был доминирующим признаком ни в одном из случаев инфантильной ВМО. Вероятно, дефицит воспалительного ответа связан с нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с доминированием противовоспалительных цитокинов, что отражает угнетение клеточного звена иммунного ответа, характерное для детей данного возраста.

Иммуногистохимическая картина

Для постановки диагноза помимо морфологической картины крайне важно проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ). ВМО экспрессирует целый ряд маркеров мышечной линии дифференцировки, включая гладкомышечный актин (Smooth Muscle Actin, SMA), мышечно-специфический актин (Muscle-specific actin) и Десмин (Desmin). В исследовании J.M. Meis и F.M. Enzinger была продемонстрирована экспрессия SMA в 90 % случаев и мышечно-специфического актина в 83 % наблюдений, при этом экспрессия десмина определялась лишь в 9 % (1/11). Напротив, в работе С.М. Coffin et al. экспрессия десмина выявлялась в 69 %, SMA – в 92 %, мышечно-специфического актина – в 89 % случаев. Кроме того, фокальная экспрессия цитокератина (Cytokeratin) отмечалась в 36 % наблюдений, тогда как в исследовании J.M. Meis и F.M. Enzinger данный показатель был равен 77 % [3, 4].

Большое значение для дифференциальной диагностики других веретенчатых новообразований детского возраста имеет определение экспрессии *ALK* на опухолевых клетках. Описание клональных транслокаций с участием хромосомы 2 и экспрессии *ALK* позволило выделить новый потенциально прогностический маркер. В исследо-

вании J.R. Cook et al. показано, что положительная экспрессия *ALK* при ВМО составляет 60 % (44/73 случая), тогда как в случае нодулярного фасциита, десмоидного фиброматоза и гастроинтестинальных опухолей желудочно-кишечного тракта экспрессия не определялась ($p < 0,001$), тем самым лишняя раз подчеркивая отличие и уникальность ВМО от других псевдовоспалительных и миофибробластических опухолей [25]. В исследовании R. Allagio et al. экспрессия *ALK* определялась в 7/26 (27 %) случаях, при этом в большинстве случаев экспрессия была выявлена у пациентов с локализацией процесса в брюшной полости. Интересно, что рецидивирующие опухоли в большинстве своем экспрессировали *ALK*, при этом в 2 наблюдениях с неблагоприятным исходом экспрессии *ALK* обнаружено не было. Несмотря на такие противоречивые результаты, ряд авторов высказывают предположение о менее благоприятном прогнозе при *ALK*-негативных ВМО [5].

В настоящее время для оценки экспрессии *ALK* используют различные моноклональные антитела, которые могут выявить экспрессию химерного белка в опухолевых клетках. Показано, что клон D5F3 демонстрирует более высокий процент иммунореактивности опухолевых клеток и более высокую интенсивность цитоплазматического окрашивания в сравнении с клоном *ALK1* (рис. 3). Кроме того, характер окрашивания при ИГХ-исследовании также может иметь прогностическую значимость. К примеру, в исследовании С.М. Coffin et al. приведены данные 59 случаев ВМО, диффузная цитоплазматическая экспрессия *ALK* определялась в 56 % и была ассоциирована с более молодым возрастом пациентов и высоким риском развития локальных рецидивов. Однако ни в одном случае с метастатической формой заболевания экспрессия *ALK* не определялась, на основании чего можно предположить, что цитоплазматическая экспрессия *ALK* является благоприятным прогностическим фактором [27]. Ряд авторов связывали цитоплазматический характер окрашивания *ALK* на опухолевых клетках с молекулярно-генетическими событиями, к примеру, с участием таких генов, как *TPM3*, *TPM4*, *AT1C*, *SEC31L1* и *CARS* [28]. В более поздних публикациях было показано, что экспрессия на мембране ядра или перинуклеарное окрашивание с морфологией эпителиоидных клеток коррелирует с более агрессивным поведением, при этом такой характер окрашивания определялся у пациентов с транслокацией *RANBP2/ALK*, характерной для ЭВМС [27, 29].

Отсутствие экспрессии *ALK* не исключает наличие у пациента ВМО, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. Молекулярные механизмы, лежащие в основе *ALK*-негативных ВМО, изучены недостаточно, однако к настоящему моменту известно, что в патогенезе данной группы опухолей могут играть роль транслокации с вовлечением генов *ROS1*, *NTRK3*, *PDGRFb* и *RET*. Основываясь на результатах публикаций, свидетельствующих о нали-

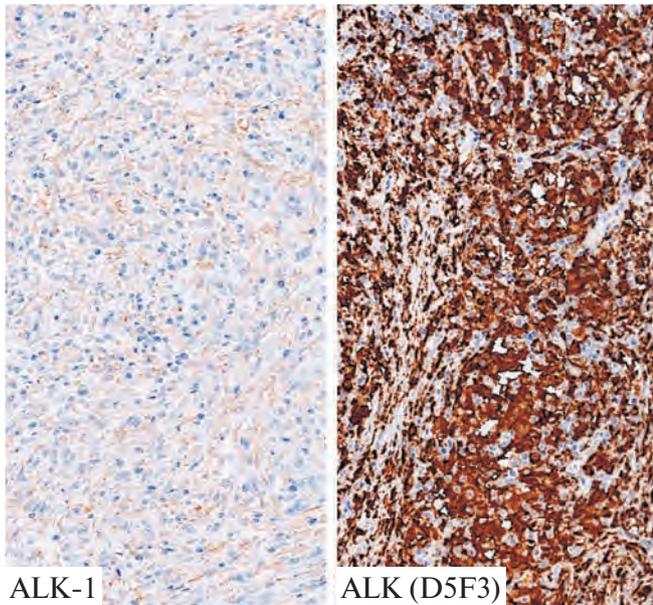


Рис. 3. ИГХ-исследование: положительная экспрессия антител *ALK-1* и *ALK (D5F3)* на опухолевых клетках у пациента с ВМО

Fig. 3. IHC: expression of *ALK-1* and *ALK (D5F3)* antibodies on the tumor cells in a patient with IMT

чии высокой корреляции экспрессии химерного белка на опухолевых клетках и наличия транслокации гена *ROS1* в когорте пациентов с раком легкого, J.L. Hornick et al. провели аналогичное исследование на группе пациентов, страдающих ВМО. В группе пациентов с *ALK*-негативными опухолями ($n = 9$) в 3 случаях определялась экспрессия белка, в 2/3 подтверждена транслокация гена *ROS1*, при этом в группе *ALK*-позитивных ВМО экспрессия не определялась. Для определения экспрессии белка *ROS1* используется антитело D4D6, которое обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении опухолей с транслокацией гена *ROS1* [30]. В качестве ИГХ-маркера для определения транслокации гена *NTRK* наиболее информативным на сегодняшний день является антитело рап-TRK, однако чувствительность данного клона в отношении гена *NTRK3* (в отличие от *NTRK1*, *NTRK2*) невысокая и составляет 54 % [31].

В 2018 г. T.R. Cottrell et al. опубликовали работу, целью которой было изучение экспрессии PD-L1 при ВМО. Проанализированы 35 образцов от 28 пациентов, оценивалась экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и клетках микроокружения (иммунных клетках). В 2/28 случаях были проанализированы только метастатические очаги. В 1/28 наблюдении был представлен материал опухоли в рецидиве заболевания. В 3 случаях было представлено несколько образцов материала от 1 пациента: у 2/3 больных – первичная опухоль и метастатические очаги, у 1/3 – ткань опухоли в дебюте и рецидиве заболевания. В 24 (69 %) образцах отмечалась положительная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках, а 28 (80 %) имели положительную экспрессию PD-L1 в иммунных клетках. Интересным наблюдением стало наличие экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках 7/8 *ALK*-негативных опухолей. Полученные данные

подтверждают необходимость дальнейшего изучения статуса PD-1/PD-L1 и ее клинического и терапевтического значения при ВМО [32].

Дифференциальный диагноз

ВМО зачастую является диагнозом исключения, виной тому вариабельность морфологического фенотипа опухоли, отсутствие специфических клинико-лабораторных и ИГХ-маркеров (при условии отсутствия транслокации гена *ALK*). В случае локализации опухоли в легких у детей дифференциальный диагноз прежде всего включает в себя различного рода анатомические аномалии, врожденные пороки, а также истинные злокачественные новообразования (ЗНО). Кроме этого, к воспалительным псевдоопухолям легких относятся как постинфекционные/репаративные процессы на фоне предшествующих инфекций респираторного тракта и проведенной ранее лучевой терапии (ЛТ), так и истинные ВМО.

В нескольких научных работах представлены данные об увеличении количества IgG4-позитивных плазматических клеток и развития облитерирующего флебита в группе пациентов с воспалительными псевдоопухолями легких, что может свидетельствовать об аутоиммунной природе заболевания и в ряде случаев являться проявлением системной IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни. Важно подчеркнуть, что более низкая частота рецидивов при легочной форме ВМО в сравнении с внелегочными формами отчасти связана с тем, что в ранее опубликованные исследования были включены не только истинные ВМО, но и доброкачественные процессы [28, 33].

По аналогии процессов в легких воспалительные псевдоопухоли печени и селезенки могут быть проявлением как системной IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни, так и результатом инфекционных и репаративных процессов. К воспалительным псевдоопухолям также относятся воспалительная псевдоопухолевая саркома, псевдосаркоматозная пролиферация миофибробластов, идиопатические фибросклерозирующие состояния (склерозирующий мезентерит, идиопатический забрюшинный фиброз, склерозирующий медиастинит). В случае локализации процесса в селезенке, печени и лимфатических узлах, по мнению ряда авторов, следует дифференцировать с воспалительно-фолликулярной дендритно-клеточной опухолью [33]. Воспалительно-фолликулярная дендритно-клеточная опухоль обычно является положительной для CD21, CD23 и кластерина. Положительное окрашивание на кластерин может представлять потенциальную ловушку в гистологической дифференциальной диагностике и подчеркивает важность использования широкой ИГХ-панели, особенно в оценке небольших биоптатов. Кластерин является антиапоптотическим белком, который высвобождается фибробластами в ответ на механизмы, которые вызывают повреждение клеток. Возможно, что фибробласты и миофибробласты экспрессируют этот белок в ответ на неизвестные пато-

генетические механизмы, такие как вирусное воздействие или другие иммуномодулированные реакции, что подтверждается более частым положительным окрашиванием кластерина в очагах, которые имеют богатый воспалительный компонент, или в очагах, встречающихся у пациентов с первичным иммунодефицитом или переболевших лимфопролиферативными заболеваниями в анамнезе. Дифференциальный диагноз ВМО может включать в себя широкий спектр как доброкачественных, так и истинно злокачественных опухолей, схожих по морфологическим характеристикам, включая лейомиосаркому, лимфому Ходжкина, инфантильный фиброматоз, нодулярный фасциит, гастроинтестинальные стромальные опухоли, десмоидный фиброматоз и т. д.

Стоит подчеркнуть, что для дифференциальной диагностики ВМО с другими состояниями необходимо учитывать и возраст пациента. Так, для пациентов младшего возраста с ВМО в дифференциально-диагностический ряд необходимо включить такие заболевания, как инфантильный фиброматоз, нодулярный фасциит; для детей старше 10 лет – десмоидный фиброматоз, лимфому Ходжкина и другие ЗНО.

Молекулярная генетика

ВМО является типичным примером опухоли мезенхимального происхождения, для которой характерны транслокации, лежащие в основе развития заболевания, что приводит к конституциональной активации гена *ALK* и, как следствие, к выраженной пролиферативной активности.

В 1999 г. С.А. Griffin et al. впервые опубликовали данные о наличии перестройки гена *ALK* у пациентов с ВМО [34]. В последующих работах было продемонстрировано наличие перестроек 2-й хромосомы у больных с ВМО, при этом описывался один и тот же локус 2p23, расположенный на коротком плече 2-й хромосомы, где расположен ген, кодирующий киназу анапластической лимфомы (*ALK*), что позволило продвинуться в понимании молекулярно-генетических механизмов развития данного вида новообразования, а также подчеркнуло отличие ВМО от других «воспалительных псевдоопухолей». *ALK* представляет собой тирозинкиназу рецепторного типа, которая является драйвером онкогенеза в результате транслокации генов, например, при анапластической крупноклеточной лимфоме (АКЛ), раке легкого и ВМО, либо вследствие миссенс-мутаций, что показано на приме-

Таблица 2. Основные гены-партнеры, описанные при ВМО

Table 2. Kinase fusion partners identified in IMT

Химерный транскрипт <i>Fusion partner</i>	Локус <i>Locus</i>	Авторы <i>Authors</i>	Год описания <i>Year of description</i>
ALK			
<i>TPM3-ALK</i>	t(1;2)(q25;p23)	L. Lamant et al.	1999
<i>TPM4-ALK</i>	t(2;19)(p23;p13.1)	B. Lawrence et al.	2000
<i>CLTC-ALK</i>	t(2;17)(p23;q23)	J.A. Bridge et al.	2001
<i>CARS-ALK</i>	t(2;11)(p23;p15)	J. Cools et al.	2002
<i>ATIC-ALK</i>	inv(2)(p23;q35)	M. Debiec-Rychter et al.	2003
<i>RANBP2-ALK</i>	t(21 2)(p23;q13) или inv(2)(p23;q11-13)	Z. Ma et al.	2003
<i>SEC31L1-ALK</i>	t(2;4)(p23;q21)	I. Panagopoulos et al.	2006
<i>PPFIBP1-ALK</i>	t(2;12)(p23;p11)	K. Takeuchi et al.	2011
<i>PRKARIA-ALK</i>	t(2;17)(p23;q24)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>LMNA-ALK</i>	t(1;2)(q22;p23)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>TFG-ALK</i>	t(2;3)(p23;q21)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>EML4-ALK</i>	Inv(2)(p21p23)	A. Sokai et al.	2014
<i>FN1-ALK</i>	Inv(2)(p23q35)	K. Ouchi et al.	2015
<i>DCTN1-ALK</i>	t(2;2)(p13;p23)	V. Subbiah et al.	2015
<i>RRBP1-ALK</i>	t(2;20)(p23;p12.1)	J.C. Lee et al.	2017
<i>IGFBP5-ALK</i>	t(2;2)(p23;q35)	J.D. Haines et al.	2017
<i>THBS1-ALK</i>	t(2;15)(p23;q14)	J.D. Haines et al.	2017
<i>A2M-ALK</i>	t(2;12)(p23;p13)	M. Tanaka et al.	2017
<i>NUMA1-ALK</i>	t(2;11)(p23;q13.2)	R. Nisha et al.	2018
<i>KIF5B-ALK</i>	t(2;10)(p23;p11)	M. Maruggi et al.	2018
<i>KLC1-ALK</i>	t(2;14)(p23;q32)	O. Lopez-Nunez et al.	2019
<i>SQSTM1-ALK</i>	t(2;5) (p23;q35)	K. Honda et al.	2019
<i>EEFIG-ALK</i>	t(2;11)(p23;q12.3)	E.V. Preobrazhenskaya et al.	2020
ROS1			
<i>TFG-ROS1</i>	t(3;6)(q12;q22)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>YWHAЕ-ROS1</i>	t(6;17)(q22;p13)	C.M. Lovly et al.	2014
PDGFRβ			
<i>NAB2-PDGFRβ</i>	t(5;12)(q32;q13)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>SRF-PDGFRβ</i>	t(5;6)(q32;p21.1)	E.V. Preobrazhenskaya et al.	2020
NTRK			
<i>ETV6-NTRK3</i>	t(12;15)(p13;q25)	A.H. Alassiri	2016

ре нейробластомы. В настоящее время известно более 21 гена-партнера, участвующего в патогенезе ВМО, при этом каждый год спектр этих генов обновляется (табл. 2). Наиболее частый ген-партнер, характерный для АКЛ (*NPM-ALK*), не был идентифицирован при ВМО, однако типичным оказалось вовлечение в процесс таких генов, как *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *ATIC*, *CARS*, *RANB2*, *SEC31L1* и *PPF1BP1*, большинство из которых также встречаются при АКЛ. Кроме того, при ВМО описана транслокация с участием гена *EML4-ALK*, характерная для немелкоклеточного рака легкого [35]. В исследовании С.Р. Antonescu et al. отмечено превалирование транслокации *EML4-ALK* у пациентов с локализацией ВМО в легких [36].

Сразу несколькими научными группами было продемонстрировано превалирование *ALK*-положительных случаев у детей в сравнении с группой пациентов старшего возраста, однако до настоящего времени нет четкого понимания, свидетельствуют ли данные выводы о разнице биологического поведения ВМО между двумя возрастными группами [35, 37, 38].

Примерно в 50 % случаев экспрессия *ALK* на опухолевых клетках не выявляется, таким образом, мы говорим об *ALK*-негативных ВМО. В 2014 г. опубликовано исследование, в котором с использованием новых молекулярно-генетических методов исследования, включающих таргетное секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), были проанализированы как *ALK*-положительные, так и *ALK*-негативные ВМО. Было показано, что в ряде случаев, несмотря на наличие экспрессии *ALK* при ИГХ-исследовании, характерные генетические транскрипты не выявляются, что может указывать на наличие альтернативных механизмов активации *ALK*. С другой стороны, у части пациентов с отсутствием экспрессии *ALK* (при ИГХ) углубленные молекулярно-генетические методики позволили выявить характерные перестройки гена *ALK* [39]. Таким образом, отсутствие экспрессии *ALK* при ИГХ-исследовании не является полным исключением возможности выявления генетических перестроек данного гена.

В недавнем исследовании J.C. Chang et al. представили клинический случай пациента 40 лет с ВМО, при проведении ИГХ-исследования опухолевые клетки продемонстрировали диффузную цитоплазматическую иммунореактивность в отношении *ALK*, однако при дальнейшем молекулярно-генетическом анализе реаранжировка гена *ALK* не подтвердилась. Лишь при детальном изучении данного случая методом NanoString удалось выявить альтернативный механизм активации *ALK* (alternative transcription initiation, *ALK^{ATI}*). *ALK^{ATI}* является новой изоформой транскрипта *ALK*, состоящего из 3'-конца интрона 19 *ALK*, за которым следуют экзоны 20–29 и наблюдается примерно в 11 % меланом и менее чем в 1 % при других ЗНО. Альтернативный механизм активации *ALK* возникает при отсутствии других генетических аномалий гена, таких как транслокации или мутации. Полученные данные являются дополнительным подтверждением

необходимости комплексной оценки статуса гена *ALK* с использованием ИГХ, цитогенетических и различных молекулярно-генетических методик [40].

В исследовании С.М. Lovly et al. было продемонстрировано наличие генетических перестроек и в группе пациентов с *ALK*-негативными опухолями. При анализе 11 *ALK*-негативных образцов (ИГХ) в 4 была обнаружена транслокация *ROS1* (*YWHAЕ-ROS1*, *TFG-ROS1*), встречающаяся при различных ЗНО, включая рак легких, глиобластому, холангиокарциному и т. д. В 2 случаях была выявлена транслокация *PDGFRβ* (*NAB2-PDGFRβ*), описанная при миелопролиферативных заболеваниях. Данная работа впервые представила наиболее подробный геномный анализ ВМО и продемонстрировала драматический ответ на терапию кризотинибом у пациента с транслокацией гена *ROS1*. Последующие работы расширили понимание молекулярно-генетических основ при ВМО, в частности, была подтверждена возможность выявления реаранжировок гена *ROS1* [39]. Альтернативными механизмами, лежащими в основе онкогенеза данного вида опухоли, являются перестройки гена *RET*, описанные у пациента с легочной формой ВМО и встречающиеся примерно в 1 % при аденокарциноме легких, а также характерная транслокация гена *ETV6* с образованием химерного транскрипта с геном *NTRK3*, наличие которой описано в ряде типичных эмбриональных солидных опухолей: инфантильной фибросаркоме, врожденной мезобластной нефроне и при лимфо-пролиферативных заболеваниях, в частности при остром лимфобластном лейкозе [36].

Терапия

Традиционно основой лечения ВМО является хирургическое удаление опухоли. В случае радикального удаления новообразования дополнительного лечения не требуется. Однако основную проблему представляют случаи нерезектабельных ВМО в силу возможного местно-инвазивного роста, вовлечения жизненно важных анатомических структур, в частности корня легкого, средостения, ворот печени. У данной подгруппы пациентов использовались различные подходы к терапии. До последнего времени не существовало клинических исследований, которые свидетельствовали бы об эффективности тех или иных видов лечения. Предпринимались попытки проведения полихимиотерапии (ПХТ), однако в силу того, что речь идет об опухоли с промежуточным биологическим поведением, как правило, эти попытки были неудачны или же лишь на единичных примерах была показана ее эффективность. Так, в крупное ретроспективное исследование немецкой группы (Cooperative Weichteilsarkom Study, CWS) были включены 38 пациентов с ВМО. В 20 случаях опухоль была удалена без проведения дальнейшей терапии. Восемнадцать больных получали системную терапию, 15 из которых была проведена макроскопически нерадикальная операция. Системная терапия включала в себя схемы ПХТ, используемые при лечении сарком мягких тка-

ней, – актиномицин D, ифосфамид/циклофосфамид, винкристин с/без доксорубицина. Стоит подчеркнуть, что частота объективных ответов (ОО) на ПХТ составила всего 27,7 % (5/18) [6]. Эффективность ПХТ также была проанализирована в ретроспективном исследовании итальянской группы по изучению редких опухолей (Italian Rare Cancer Network, RTR: “Rete Tumori Rari”). В анализ были включены 20 пациентов с подтвержденным диагнозом ВМО. Тринадцать из 20 больных получили ПХТ на основе антрациклинов и 7/20 – ПХТ в комбинации из метотрексата, винорелбина/винбластина. В 1-й группе пациентов частота ОО составила 58 %, прогрессия заболевания на фоне проводимой терапии была отмечена у 3/13 (25 %) больных. Во 2-й группе частота ОО составила 50 %, прогрессия заболевания на фоне проводимой терапии была отмечена у 2/7 (20 %) пациентов [41].

В недавнем исследовании Европейской группы по изучению сарком мягких тканей проанализированы 60 пациентов с ВМО. Хороший результат был достигнут в группе больных, которым на 1-м этапе проводилось только хирургическое лечение (R0/R1-резекция). Несмотря на развитие неблагоприятных событий у части пациентов, во всех случаях удалось достичь повторной длительной ремиссии, в связи с чем проведение адъювантной терапии авторы считают неоправданным. ОО на системную терапию составил 64 %: у 8/10 пациентов, получавших ПХТ в комбинации винбластин/метотрексат, и у 5/5 больных, получавших терапию ALK-ингибиторами. В 4/7 случаях отмечался ответ на терапию стероидами, при этом у 3 из них наблюдались тяжелые побочные эффекты (надпочечниковая недостаточность, множественные инфекции и т. д.). Необходимо подчеркнуть, что ответ на 2-ю линию терапии составил 64 %, что соответствовало частоте ОО на терапию 1-й линии [7].

Таким образом, полученные данные подчеркивают необходимость проведения исследования эффективности ПХТ на большей когорте пациентов, при этом возможно низкодозовая метронормальная терапия может иметь преимущества, учитывая низкий пролиферативный потенциал ВМО и альтернативные противоопухолевые механизмы метронормальной терапии, в частности ингибирование неоангиогенеза.

Исторически в лечении ВМО использовались различные варианты иммуносупрессивной терапии, представлены отдельные сообщения, свидетельствующие об эффективности данной группы препаратов. Более широко использовались нестероидные противовоспалительные препараты в силу того, что были описаны механизмы, в частности ингибирование ангиогенеза через путь циклооксигеназы 2 – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), при их использовании у пациентов с данным видом новообразований, однако указанная информация была основана на описаниях отдельных клинических случаев, крупных подтверждающих исследований не проводилось [42]. Роль ЛТ при ВМО неоднозначна. Количество исследований, направленных на изучение

эффективности ЛТ, крайне ограничено и зачастую данный вид терапии рассматривался в случае сложной анатомической локализации опухоли, неоперабельной/рецидивирующей формы заболевания [43, 44]. В настоящее время убедительных данных об эффективности ЛТ у пациентов с ВМО не получено.

Революционным событием в лечении больных с осложненным течением ВМО явилась публикация J.E. Butrynski (2010), в которой была показана возможность использования таргетной терапии в виде ингибиторов ALK, в частности кризотиниба, в лечении ВМО, имеющих реаранжировку гена *ALK* [45]. В исследовании С.М. Lovly et al. был описан драматический ответ на фоне проведения терапии кризотинибом у пациента с реаранжировкой гена *ROS1*, таким образом была продемонстрирована возможность проведения терапии ингибиторами тирозинкиназы не только у пациентов с *ALK*-позитивными ВМО, но и в группе больных, не имеющих реаранжировки гена *ALK*, но у которых была выявлена реаранжировка гена *ROS1* [39].

В клиническом исследовании Детской онкологической группы (США) были подтверждены результаты эффективности таргетной терапии у пациентов детского возраста с рефрактерным течением заболевания, имеющих транслокации гена *ALK*. Медиана возраста пациентов с рефрактерными/рецидивными формами ВМО, включенных в исследование, составила 8,4 года (разброс – 1,1–21,4 года). ОО на терапию кризотинибом был достигнут у 3/7 (43 %) больных с ВМО. У 4/7 (57 %) пациентов удалось добиться стабилизации процесса. Таким образом, была показана возможность достижения частичного ответа (ЧО) или стабилизации заболевания у первых больных детского возраста с ВМО, включенных в данную фазу клинического исследования [46]. Кроме того, в исследовании I фазы была определена максимально переносимая доза препарата. Было показано, что использование кризотиниба в дозовом режиме 280 мг/м² 2 раза в день у данной группы пациентов не приводит к увеличению частоты развития побочных эффектов (grade 3 и 4). Тем самым была определена максимально переносимая доза, которая составила 560 мг/м²/сут за 2 приема [46].

Во II фазе клинического исследования оценивалась эффективность терапии кризотинибом у пациентов с нерезектабельными ВМО. При этом частота ОО составила 86 % и, что важно, у 36 % (5/14) больных был отмечен полный ответ (ПО), ЧО достигнут в 50 % (7/14) случаев, в 14 % наблюдений ответ оценивался как стабилизация, при этом ни у одного пациента не было зафиксировано прогрессии заболевания на фоне терапии, что открывает дополнительные возможности лечения больных с нерезектабельными формами ВМО. Медиана длительности терапии составила 1,6 года (разброс – 0,55–2,2 года). В 7/12 случаях (пациенты с ПО и ЧО) ответ на терапию был зафиксирован на 4-й неделе, в 2/12 в течение 8 нед и в 3/12 – в течение 20 нед после начала лечения. Продолжительность терапии в группе больных с ВМО превысила 24 мес у 4 пациентов. На момент публикации результатов

исследования 2 пациента продолжали лечение, 4 человека окончили терапию ввиду повторяющейся токсичности grade 4 (снижение показателей нейтрофилов, отек нижних конечностей), 5 больных окончили терапию по усмотрению врача или родителей, 1 пациент по завершению 24 мес терапии и 2 – в связи с несоответствием критериям протокола [47].

В исследовании Европейской группы по изучению сарком мягких тканей 5 из 60 пациентов были сформулированы показания для проведения терапии ALK-ингибиторами. В 5/5 случаях удалось добиться ОО на проводимую терапию: 2/5 – ПО, 3/5 – ЧО. Длительность терапии составила 6–24 мес, при этом в 1 наблюдении терапия продолжается более 2 лет [7].

Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) проводится исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности кризотиниба с включением 6 параллельных групп пациентов. Во II фазу исследования включены 19 больных с ВМО старше 15 лет. В 6/12 ALK-положительных случаях был достигнут ОО, кроме того, у 1/7 пациента с ALK-отрицательной опухолью также был достигнут ОО. Полученные результаты побудили Национальную сеть по борьбе с онкологическими заболеваниями (США) рекомендовать использование кризотиниба в качестве стандарта лечения местно-распространенных/метастатических форм ALK-положительных ВМО [48].

Кроме того, в настоящий момент имеются предварительные данные об эффективности ALK-ингибиторов 2-го поколения (церитиниб) у пациентов с ВМО. В работе E.C. Brivio et al. представлены 2 клинических случая ALK-положительной ВМО. В 1-м случае пациент по поводу рецидива заболевания получал терапию церитинибом в дозе 300 мг/м²/сут (500 мг/сут) в течение 24 мес, ПО был достигнут уже через 6 мес лечения. Стоит отметить, что после отмены терапии произошел рецидив заболевания, что потребовало возобновления приема церитиниба. Во 2-м случае церитиниб был назначен в качестве неoadъювантной терапии в дозовом режиме 450 мг/м²/сут (800 мг/сут), однако уже через 2 мес отмечалось развитие токсичности grade 4 (повышение печеночных трансаминаз), в связи с чем терапия была остановлена. Согласно данным визуализации, объем опухоли сократился на 70 %, что позволило выполнить радикальную органосохраняющую операцию. Представленные данные показывают высокую эффективность ALK-ингибиторов и подчеркивают важную роль и возможность их применения в качестве неoadъювантной терапии, как было продемонстрировано во 2-м случае [49].

Подходы к таргетной терапии ВМО быстро меняются не только за счет появления новых ALK-ингибиторов, но и за счет доступности ингибиторов ROS1 и NTRK. Так в I/II фазе исследования эффективности энтрактиниба у детей и подростков с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями и с первичными опухолями центральной нервной

системы с наличием или отсутствием NTRK, ROS1 или ALK-транслокаций была показана эффективность терапии у 2 пациентов: в 1-м случае уже на 2-м цикле терапии удалость достичь ПО, во 2-м наблюдении удалось добиться ЧО (сокращение образования на 50 %) согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях RECIST v1.1 [50]. В настоящее время мультикиназный ингибитор ларотректиниб одобрен для всех NTRK-положительных опухолей. Ларотректиниб уже продемонстрировал свою эффективность у пациентов с инфантильной фибросаркомой и раком легкого. Кроме того, большое количество других аналогичных лекарственных средств находятся на стадии клинической разработки (например, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, энсаргиниб) [7, 51, 52]. Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что проведение таргетной терапии на основе выявления мишени путем молекулярно-генетического исследования является перспективным направлением в лечении пациентов с осложненным течением ВМО.

Следует помнить и о проблемах таргетной терапии, одной из которых является формирование резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. Несмотря на большой мировой опыт использования данных препаратов в терапии солидных опухолей, механизмы лежащие в основе формирования устойчивости к ALK-ингибиторам при ВМО неясны. Известно, что у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих терапию ALK-ингибиторами 1-го поколения (кризотиниб), формируются мутации в домене ALK-киназы, в ряде случаев отмечается возникновение амплификаций гена ALK или же происходит активация альтернативных сигнальных путей. Все эти факторы способствуют развитию устойчивости к ингибиторам тирозинкиназ. Одним из возможных путей решения данной проблемы может стать последовательная терапия ALK-ингибиторами следующих поколений при формировании резистентности [53]. В своей работе В.М. Parker et al. описали клинический случай пациента с ALK-положительной метастатической ВМО. На фоне терапии кризотинибом через 3 мес у пациента отмечено развитие прогрессии заболевания, в связи с чем было начато лечение ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения (церитиниб), а затем в связи с прогрессией заболевания (через 8 мес) – терапия ингибиторами тирозинкиназы 3-го поколения (лорлатиниб). К сожалению, эффект на фоне терапии ингибитора ALK 3-го поколения тоже был временным. Данная публикация лишь подтверждает тот факт, что ключевая проблема, которую необходимо будет решить в будущем, заключается в предотвращении развития лекарственной резистентности [51]. В публикации А.Т. Shaw et al. описан парадоксальный механизм возможного восстановления чувствительности к кризотинибу на фоне формирования резистентности к ингибиторам последующих поколений [54].

В настоящее время остается открытым вопрос о длительности терапии у пациентов, достигших ПО, и возможности безопасного ее завершения,

длительности лечения у больных с сохраняющейся остаточной опухолью, роли “second-look” операций у пациентов с минимальной остаточной опухолью, об отдаленных последствиях терапии ингибиторами тирозинкиназ у детей и подростков. Проведение рандомизированных клинических исследований в отношении группы пациентов с ВМО представляется задачей нереализуемой ввиду редкости данной нозологии. Однако сотрудничество различных международных научных групп позволит подойти к реализации более масштабных исследований в отношении данной группы больных, что в свою очередь поможет ответить на многие вопросы и сформировать стандартизованные подходы в лечении пациентов с ВМО.

Прогноз

ВМО классифицируется как опухоль с промежуточным биологическим потенциалом, что обусловлено склонностью к локальным рецидивам, и невысоким метастатическим потенциалом. Важно отметить, что ВМО может иметь длительное индолентное течение с длительным периодом наблюдения, несмотря на множественные локальные рецидивы.

По литературным данным, частота локальных рецидивов зависит от локализации процесса и варьирует в пределах от < 2 % (для легочной локализации) до 37 % при внелегочной локализации [4, 55]. Опухоли, локализованные в брюшной полости, имеющие многоузловое строение, склонны к более агрессивному поведению с частотой рецидивов от 23 до 37 %, вероятнее всего, за счет сложности радикального хирургического лечения [3, 4]. Сроки развития рецидивов составляют 3 мес – 7 лет, в большинстве случаев это происходит в течение 1 года. По различным данным, частота отдаленного метастазирования составляет 5–11 % [27, 56]. К наиболее частым зонам метастазирования относятся лимфатические узлы, легкие, кости. Чаще всего метастатические очаги выявляются на момент первичной постановки диагноза, однако в литературе описан случай развития системного рецидива через 9 лет после удаления опухоли [57].

Несколькими исследовательскими группами была предпринята попытка идентифицировать гистологические предикторы агрессивного поведения ВМО [27, 58, 59].

Однако большинство исследований не дали результатов до момента первого описания морфологического типа ЭВМС, характеризующегося агрессивным клиническим течением. В качестве неблагоприятных прогностических факторов рассматривают клеточную атипичность, наличие ганглионарно-подобных клеток, анеуплоидию, однако эти признаки были описаны в более чем половине классических форм ВМО с доброкачественным течением заболевания [3, 60, 61]. Увеличение степени морфологической злокачественности определяется термином «злокачественная трансформация» и описывалось в рамках прогрессии ВМО в саркому мягких тканей. Такая морфологическая трансформация присуща рецидивирующим опу-

холям и характеризуется пролиферацией атипичных полигональных, круглых и веретеновидных клеток, с овальными везикулярными ядрами, крупными выступающими ядрышками и появлением большого количества митозов, включая атипичные митозы [4, 61]. Роль гиперэкспрессии TP53 в прогнозировании поведения ВМО остается неопределенной. Так, часть авторов связывала гиперэкспрессию TP53 с более агрессивным клиническим течением заболевания, в то время как последующие исследования опровергли эти результаты [9, 27, 58].

В исследовании С.М. Coffin et al. проанализированы данные 59 пациентов. В 33/59 случаях отмечалось развитие рецидива заболевания, включая 13 больных с множественными рецидивами и 6 пациентов с рецидивом и отдаленными метастазами. Зоны метастазирования включали легкие, головной мозг, печень, грудную стенку. Шесть пациентов погибли от прогрессии заболевания (5 больных с локальным рецидивом и 1 с отдаленными метастазами). Частота рецидивов у пациентов с локализацией процесса в брюшной полости и малом тазу составляла 85 %. Отсутствие экспрессии ALK коррелировало с более старшим возрастом больных, первичным генерализованным процессом (в группе пациентов младшего возраста) [27]. Работа Y.S. Chun et al. лишь подтверждает крайне низкий риск метастазирования ALK-позитивных ВМО, но следует понимать, что реактивность ALK, по-видимому, не коррелирует с частотой рецидивов заболевания [56].

В 2009 г. опубликовано исследование R. Allagio et al., в котором были проанализированы 26 пациентов с ВМО. Частота локальных рецидивов составила 23 %, при этом 5-летняя и 10-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) была равна 87,4 % и 72,8 % соответственно. Кроме того, учитывая отсутствие четких прогностических маркеров был проведен анализ оценки статуса гена ALK и цитологической атипичности. Было продемонстрировано, что их наличие свидетельствует о более агрессивном клиническом течении заболевания. При этом стоит подчеркнуть, что у пациентов с метастатической формой заболевания наличие транслокации гена ALK было нехарактерным признаком [5]. В работе немецкой исследовательской группы 5-летняя БСВ составила 74 ± 14 %, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) была равна 91 ± 10 % для всех пациентов. В результате прогрессии заболевания погибли 3/38 больных [6].

В недавнем исследовании M. Casanova et al. при среднем периоде наблюдения 59 мес (диапазон – 4–140 мес) 5-летняя БСВ и ОВ составили 82,9 % и 98,1 % соответственно. Необходимо подчеркнуть, что ни одна из проанализированных переменных статистически не коррелировала с результатами лечения больных. В частности, БСВ была одинаковой в группах пациентов с ALK-позитивной и ALK-негативной ВМО. Таким образом, для ВМО нет четкой взаимосвязи между экспрессией ALK и прогнозом заболевания [7].

Заключение

Таким образом, ВМО является уникальным видом новообразования, при котором в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов, лежащих в основе онкогенеза, которые позволили значительно расширить арсенал

системной терапии у пациентов с нерезектабельными и метастатическими/мультифокальными опухолями. Необходимо проведение кооперированных клинических исследований ВМО у детей для разработки единых стандартов диагностики и клинического ведения данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brunn H. Two interesting benign lung tumours of contradictory histopathology: remarks on the necessity for maintaining the chest tumour registry. *J Thorac Surg* 1939;9:119–31.
- Lane J.D., Krohn S., Kolozzi W., Whitehead R.E. Plasma cell granuloma of the lung. *Dis Chest* 1955;27:216–21. doi: 10.1378/chest.27.2.216.
- Meis J.M., Enzinger F.M. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 1991;15(12):1146–56. doi: 10.1097/00000478-199112000-00005.
- Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19 (8):859–72. doi: 10.1097/00000478-199508000-00001.
- Alaggio R., Cecchetto G., Bisogno G., Gambini C., Calabrò M.L., Inserra A., Boldrini R., De Salvo G.L., G d'Amore E.S., Dall'igna P. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: a report from the Italian Cooperative Group Studies. *Cancer* 2010;116(1):216–26. doi: 10.1002/cncr.24684.
- Kube S., Vokuhl C., Dantonello T., Scheer M., Hallmen E., Feuchtgruber S., Escherich G., Niggli F., Kuehnle I., von Kalle T., Bielack S., Klingebiel T., Koscielniak E. Inflammatory myofibroblastic tumors – a retrospective analysis of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(6):e27012. doi: 10.1002/pbc.27012.
- Casanova M., Brennan B., Alaggio R., Kelsey A., Orbach D., van Noesel M.M., Corradini N., Minard-Colin V., Zanetti I., Bisogno G., Gallego S., Merks J.H.M., De Salvo G.L., Ferrari A. Inflammatory myofibroblastic tumor: the experience of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer* 2020;127:123–9. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.021.
- Goldblum J.R., Golpe A.L., Weiss S.W. Benign fibroblastic/myofibroblastic proliferations, including superficial fibromatoses. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 6th ed. Elsevier Saunders, 2014.
- Coffin C.M., Dehner L.P., Meis-Kindblom J.M. Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol* 1998;15(2):102–10. PMID: 9606802.
- Matsubara O., Tan-Liu N.S., Kenney R.M., Mark E.J. Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. *Hum Pathol* 1988;19(7):807–14. doi: 10.1016/s0046-8177(88)80264-8.
- Coffin C.M., Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescents. *Pediatr Dev Pathol* 2012;15(1 Suppl):127–80. doi: 10.2350/10-12-0944-PB.1.
- Lopez-Nunez O., John I., Panasiti R.N., Ranganathan S., Santoro L., Grélaud D., Wu T., Buccoliero A.M., Casanova M., Alaggio R., Surrey L.F. Infantile inflammatory myofibroblastic tumors: clinicopathological and molecular characterization of 12 cases. *Mod Pathol* 2020;33(4):576–90. doi: 10.1038/s41379-019-0406-6.
- Haines J.D., Stewart C.J.R., Kudlow B.A., Culver B.P., Meng B., Koay E., Whitehouse A., Cope N., Lee J.C., Ng T., McCluggage W.G., Lee C.H. Uterine inflammatory myofibroblastic tumors frequently harbor ALK fusions with IGFBP5 and THBS1. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):773–80. doi: 10.1097/PAS.0000000000000801.
- Kling E., Kutys R., Virmani R., Miettinen M. Cardiac inflammatory myofibroblastic tumor: a “benign” neoplasm that may result in syncope, myocardial infarction, and sudden death. *Am J Surg Pathol* 2007;31(7):1115–22. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802d68ff.
- Liu H.K., Lin Y.C., Yeh M.L., Chen Y.S., Su Y.T., Tsai C.C. Inflammatory myofibroblastic tumors of the pancreas in children. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(2):e5870. doi: 10.1097/MD.00000000000005870.
- Bumber Z., Jurlina M., Manojlović S., Jakić-Razumović J. Inflammatory pseudotumor of the trachea. *J Pediatr Surg* 2001;36(4):631–4. doi: 10.1053/jpsu.2001.22306.
- Al-Humidi A., Al-Khamiss A. Inflammatory myofibroblastic tumor arising in the external ear: unexpected location (case report). *Int J Health Sci (Qassim)* 2015;9(2):201–5. PMID: 26309441.
- Lourenço S.V., Boggio P., Simonsen Nico M.M. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue: report of an unusual case in a teenage patient. *Dermatol Online J* 2012;18(5):6. PMID: 22630576.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Сулейманова А.М., Меркулов Н.Н., Феоктистова Е.В., Тальпов С.Р., Рошин В.Ю., Щербakov А.П., Терещенко Г.В., Казакова А.Н., Варфоломеева С.Р. Воспалительная миофибробластическая опухоль брыжейки тонкой кишки, осложнившаяся острой кишечной непроходимостью. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;16(1):54–61. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-54-61. [Kachanov D.Y., Shamanskaya T.V., Suleymanova A.M., Merkulov N.N., Feoktistova E.V., Talypov S.R., Roschin V.Y., Shcherbakov A.P., Tereschenko G.V., Kazakova A.N., Varfolomeeva S.R. Inflammatory myofibroblastic tumor of the small bowel mesentery complicated by the intestinal obstruction. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(1):54–61. (In Russ.)].
- Souid A.K., Ziemba M.C., Dubansky A.S., Mazur M., Oliphant M., Thomas F.D., Ratner M., Sadowitz P.D. Inflammatory myofibroblastic tumor in children. *Cancer* 1993;72(6):2042–8. doi: 10.1002/10970142(19930915)72:6<2042::aid-cncr2820720641>3.0.co;2-i.
- Coffin C.M., Fletcher J.A. Inflammatory myofibroblastic tumour. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO/IARC Classification of Tumours*, 4th ed., vol. 5. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (eds.) International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2013. Pp. 83–86.
- Hagenstad C.T., Kilpatrick S.E., Pettenati M.J., Savage P.D. Inflammatory myofibroblastic tumor with bone marrow involvement. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):865–7. doi: 10.1043/1543-2165(2003)127<865:IMTWBM>2.0.CO;2.
- Debelenko L.V., Arthur D.C., Pack S.D., Helman L.J., Schrupp D.S., Tsokos M. Identification of CARS-ALK fusion in primary and metastatic lesions of an inflammatory myofibroblastic tumor. *Lab Invest* 2003;83(9):1255–65. doi: 10.1097/01.lab.0000088856.49388.ca.
- Fangusaro J., Klopfenstein K., Groner J., Hammond S., Altura R.A. Inflammatory myofibroblastic tumor following hematopoietic stem cell transplantation: report of two pediatric cases. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(1):103–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704292.
- Cook J.R., Dehner L.P., Collins M.H., Ma Z., Morris S.W., Coffin C.M., Hill D.A. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001;25(11):1364–71. doi: 10.1097/00000478-200111000-00003.
- Mariño-Enríquez A., Wang W.L., Roy A., Lopez-Terrada D., Lazar A.J., Fletcher C.D., Coffin C.M., Hornick J.L. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: an aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):135–44. doi: 10.1097/PAS.0b013e318200cfd5.
- Coffin C.M., Hornick J.L., Fletcher C.D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):509–20. doi: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
- Gleason B.C., Hornick J.L. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008;61(4):428–37. doi: 10.1136/jcp.2007.049387.
- Chen C.H., Lin R.L., Liu H.C., Chen C.H., Hung T.T., Huang W.C. Inflammatory myofibroblastic tumor mimicking anterior mediastinal malignancy. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1362–4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.031.

30. Hornick J.L., Sholl L.M., Dal Cin P., Childress M.A., Lovly C.M. Expression of ROS1 predicts *ROS1* gene rearrangement in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 2015;28(5):732–9. doi: 10.1038/modpathol.2014.165.
31. 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.
32. Cottrell T.R., Duong A.T., Gocke C.D., Xu H., Ogurtsova A., Taube J.M., Belchis D.A. PD-L1 expression in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 2018;31(7):1155–63. doi: 10.1038/s41379-018-0034-6.
33. Zen Y., Kitagawa S., Minato H., Kurumaya H., Katayanagi K., Masuda S., Niva H., Fujimura M., Nakanuma Y. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005;36(7):710–7. doi: 10.1016/j.humpath.2005.05.011.
34. Griffin C.A., Hawkins A.L., Dvorak C., Henkle C., Ellingham T., Perlman E.J. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 1999;59(12):2776–80. PMID: 10383129.
35. Sokai A., Enaka M., Sokai R., Mori S., Gunji M., Fujino M., Ito M. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor harboring EML4-ALK fusion gene. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(1):93–6. doi: 10.1093/jco/hyt173.
36. Antonescu C.R., Suurmeijer A.J., Zhang L., Sung Y.S., Jungbluth A.A., Travis W.D., Al-Ahmadie H., Fletcher C.D., Alaggio R. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 fusions and rare novel *RET* gene rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):957–67. doi: 10.1097/PAS.0000000000000404.
37. Coffin C.M., Patel A., Perkins S., Elenitoba-Johnson K.S., Perlman E., Griffin C.A. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001;14(6):569–76. doi: 10.1038/modpathol.3880352.
38. Lawrence B., Perez-Atayde A., Hibbard M.K., Rubin B.P., Dal Cin P., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Xiao S., Yi E.S., Fletcher C.D., Fletcher J.A. *TPM3-ALK* and *TPM4-ALK* oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol* 2000;157(2):377–84. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64550-6.
39. Lovly C.M., Gupta A., Lipson D., Otto G., Brennan T., Chung C.T., Borinstein S.C., Ross J.S., Stephens P.J., Miller V.A., Coffin C.M. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov* 2014;4(8):889–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0377.
40. Chang J.C., Zhang L., Drilon A.E., Chi P., Alaggio R., Borsu L., Benayed R., Travis W.D., Ladanyi M., Antonescu C.R. Thoracic inflammatory myofibroblastic tumors beyond *ALK* gene rearrangements. *J Thorac Oncol* 2019;14(5):825–34. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.003.
41. Baldi G.G., Gronchi A., Vincenzi B., Martino De Pas T., Pantaleo M.A., D'Ambrosio L., Grignani G., Casanova M., Ferrari A., Simeone N., Provenzano S., Dei Tos A.P., Sbaraglia M., Collini P., Dagrada G., Morosi C., Casali P.G., Stacchiotti S. Activity of chemotherapy in inflammatory myofibroblastic tumor (IMT): A retrospective analysis within the Italian Rare Tumours Network (RTR). *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl). doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e22545.
42. Applebaum H., Kieran M.W., Cripe T.P., Coffin C.M., Collins M.H., Kaipainen A., Laforme A., Shamberger R.C. The rationale for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for inflammatory myofibroblastic tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Surg* 2005;40(6):999–1003;discussion 1003. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.016.
43. Maire J.P., Eimer S., San Galli F., Franco-Vidal V., Galland-Girodet S., Huchet A., Darrrouzet V. Inflammatory myofibroblastic tumour of the skull base. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:103646. doi: 10.1155/2013/103646.
44. Sasagawa Y., Akai T., Itou S., Iizuka H. Multiple intraosseous inflammatory myofibroblastic tumors presenting with an aggressive clinical course: case report. *Neurosurgery* 2011;69(4):E1010–5;discussion E1015-6. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223b651.
45. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L., Dal Cin P., Antonescu C.R., Jhanwar S.C., Ladanyi M., Capelletti M., Rodig S.J., Ramaiya N., Kwak E.L., Clark J.W., Wilner K.D., Christensen J.G., Jänne P.A., Maki R.G., Demetri G.D., Shapiro G.I. Crizotinib in *ALK*-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363(18):1727–33. doi: 10.1056/NEJMoa1007056.
46. Mossé Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J., Rolland D., Balis F.M., Maris F.M., Weigel B.J., Ingle A.M., Ahern C., Adamson P.C., Blaney S.M. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.
47. Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Rolland D., Minard C.G., Fox E., Adamson P., Wilner K., Blaney S.M., Weigel B.J. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3215–21. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4830.
48. Schöffski P., Sufliarsky J., Gelderblom H., Blay J.Y., Strauss S.J., Stacchiotti S., Rutkowski P., Lindner L.H., Leahy M.G., Italiano A., Isambert N., Debiec-Rychter M., Sciort R., Van Cann T., Marréaud S., Nzokiranteve A., Collette S., Wozniak A. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): A multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(6):431–41. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30116-4.
49. Brivio E., Zwaan C.M. ALK inhibition in two emblematic cases of pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: Efficacy and side effects. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(5):e27645. doi: 10.1002/pbc.27645.
50. Ambati S.R., Slotkin E.K., Chow-Maneva E., Basu E.M. Entrectinib in two pediatric patients with inflammatory myofibroblastic tumors harboring *ROS1* or *ALK* gene fusions. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. doi:10.1200/PO.18.00095.
51. Parker B.M., Parker J.V., Lymperopoulos A., Konda V. A case report: pharmacology and resistance patterns of three generations of ALK inhibitors in metastatic inflammatory myofibroblastic sarcoma. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(5):1226–30. doi: 10.1177/1078155218781944.
52. Alassiri A.H., Ali R.H., Shen Y., Lum A., Strahlendorf C., Deyell R., Rassekh R., Sorensen P.H., Laskin J., Marra M., Yip S., Lee C.H., Ng T.L. *ETV6-NTRK3* is expressed in a subset of *ALK*-negative inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2016;40(8):1051–61. doi: 10.1097/PAS.0000000000000677.
53. Schram A.M., Chang M.T., Jonsson P., Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12):735–48. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.127.
54. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A., Burke B.J., Deng Y.L., Liu W., Dardaie L., Frias R.L., Schultz K.R., Logan J., James L.P., Smeal T., Timofeevski S., Katayama R., Iafrate A.J., Le L., McTigue M., Getz G., Johnson T.W., Engelman J.A. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F. *N Engl J Med* 2016;374(1):54–61. doi: 10.1056/NEJMoa1508887.
55. Cerfolio R.J., Allen M.S., Nascimento A.G., Deschamps C., Trastek V.F., Miller D.L., Pairolero P.C. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):933–6. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00155-1.
56. Chun Y.S., Wang L., Nascimento A.G., Moir C.R., Rodeberg D.A. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and prognosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(6):796–801. doi: 10.1002/pbc.20294.
57. Morotti R.A., Legman M.D., Kerkar N., Pawel B.R., Sanger W.G., Coffin C.M. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor with late metastasis to the lung: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8(2):224–9. doi: 10.1007/s10024-004-8088-5.
58. Hussong J.W., Brown M., Perkins S.L., Dehner L.P., Coffin C.M. Comparison of DNA ploidy, histologic, and immunohistochemical findings with clinical outcome in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 1999;12(3):279–86. PMID: 10102613.
59. Yamamoto H., Yamaguchi H., Aishima S., Oda Y., Kohashi K., Oshiro Y., Tsuchiyoshi M. Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2009;33(9):1330–40. doi: 10.1097/pas.0b013e3181a5a207.
60. Biselli R., Ferlini C., Fattorossi A., Boldrini R., Bosman C. Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): DNA flow cytometric analysis of nine pediatric cases. *Cancer* 1996;77(4):778–84. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960215)77:4<778::aid-cnrc25>3.0.co;2-x.
61. Donner L.R., Trompler R.A., White R.R. Progression of inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor) of soft tissue into sarcoma after several recurrences. *Hum Pathol* 1996;27(10):1095–8. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90291-9.

Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы

Н.Г. Степанян, Н.В. Сидорова, М.В. Рубанская, Н.Н. Тупицын,
Н.В. Матинян, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Нара Гарегиновна Степанян nara19922@yandex.ru

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом лечения онкологических, гематологических, а также некоторых иммунных заболеваний, обеспечивая восстановление показателей крови после высокодозной химиотерапии. У детей успех проведения мобилизации и обеспечение сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) особенно важен. Схемы мобилизации у детей решаются в индивидуальном порядке, что требует разработки и внедрения в практику рекомендаций по повышению эффективности мобилизации и сбора ГСК. Схемы мобилизации включают применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в виде монотерапии или в сочетании с антагонистами CXCR4. Эти схемы оказываются неэффективными у некоторых детей, что требует повторной мобилизации или отказа от трансплантации, что негативно влияет на прогноз. При подготовке пациента к сбору ГСК необходимо учитывать всю предшествующую терапию, возраст пациента, массо-ростовые показатели, общее соматическое состояние. Заготовка необходимого количества ГСК позволит выполнить высокодозную терапию с последующей ауто-ТГСК и тем самым повысить эффективность лечения. Необходима оптимизация протокола мобилизации ГСК с большим уклоном на педиатрических пациентов, в котором будут четко прописаны критерии проведения мобилизации, даны показания к данной процедуре и определены критерии технического сбора, что позволит добиться получения оптимального количества клеток CD34⁺, что обеспечит успех проводимого лечения.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, аферез гемопоэтических стволовых клеток, плексифор

Для цитирования: Степанян Н.Г., Сидорова Н.В., Рубанская М.В., Тупицын Н.Н., Матинян Н.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):78–85.

Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: literature review

N.G. Stepanyan, N.V. Sidorova, M.V. Rubanskaya, N.N. Tupitsyn, N.V. Matinyan, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a standard for the treatment of oncological, hematologic, and also some immune diseases, ensuring the restoration of blood counts after high-dose chemotherapy. In children, the success of mobilization and collection of hematopoietic stem cells (HSCs) is especially important. Mobilization schemes for children are decided on an individual basis, which requires the development and implementation of recommendations for improving the efficiency of mobilization and collection of HSCs. Mobilization schemes include the use of granulocyte colony-stimulating factor in the form of monotherapy or in combination with CXCR4 antagonists. These schemes are ineffective in some children, which requires re-mobilization or rejection of transplantation, which negatively affects the prognosis. When preparing a patient for HSCs collection, it is necessary to take into account all previous therapy, the patient's age, weight and height indicators, and general somatic state. Harvesting the required amount of HSCs will allow for high-dose therapy followed by auto-HSCT, and thereby increase the effectiveness of treatment. It is necessary to optimize the protocol for mobilization of HSCs with a large bias for pediatric patients, which will clearly define the criteria for mobilization, give indications for this procedure and determine the criteria for technical collection, which will allow to obtain the optimal number of CD34⁺ cells, which will ensure the success of the treatment.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, granulocyte colony stimulating factor, hematopoietic stem cell apheresis, plerixafor

For citation: Stepanyan N.G., Sidorova N.V., Rubanskaya M.V., Tupitsyn N.N., Matinyan N.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):78–85.

Информация об авторах

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отдела афереза отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nara19922@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

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>
 Н.Н. Тупицын: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nntca@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>
 Н.В. Матинян: д.м.н., профессор, заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
 К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
 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

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Apheresis Department of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7939-5129>
N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
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>
N.N. Tupitsyn: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Hematopoiesis Immunology, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nntca@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>
N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
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>
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

Н.Г. Степанян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы
 Н.В. Сидорова, М.В. Рубанская: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов
 Н.Н. Тупицын, Н.В. Матинян: предоставление лабораторных данных, предоставление данных о технических особенностях процедуры
 К.И. Киргизов: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
 С.Р. Варфоломеева: руководитель проекта, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.G. Stepanyan: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, design of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references
N.V. Sidorova; M.V. Rubanskaya: analysis of the data obtained, analysis of different groups of patients
N.N. Tupitsyn, N.V. Matinyan: provision of laboratory data, provision of data on the technical features of the procedure
K.I. Kirgizov: review of publications on the topic of the article, design of the article, scientific edition of the article
S.R. Varfolomeeva: project leader, 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.

Актуальность

Система кроветворения человека находится в постоянном обновлении, ежеминутно производя более 300 млн клеток. Важную роль в гемопоэзе имеют стволовые кроветворные клетки, обладающие полипотентностью и способные дифференцировать в 11 кроветворных линиях, что обеспечивает организм должным числом элементов крови [1]. Гемопоэз как процесс формирования элементов крови происходит под контролем гемопоэтических факторов роста: гемоцитокинов или гематогормонов, которые регулируют пролиферацию ранних предшественников, дифференцировку коммитированных и функционально активных зрелых клеток крови [2].

В онкологии в целях стимуляции гемопоэза наиболее широкое применение нашел гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). В организме этот фактор вырабатывается клетками стромы

костного мозга (КМ), эндотелиоцитами, макрофагами и эпителиальными клетками тимуса [3]. Г-КСФ ускоряет созревание и дифференцировку предшественников нейтрофилов и миграцию их в периферическую кровь из КМ, а также усиливает функциональную активность и является основным компонентом для осуществления мобилизации CD34⁺-клеток с целью заготовки трансплантата, который представляет собой концентрат гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для последующей трансплантации [4].

Аутологичная трансплантация ГСК (ауто-ТГСК) является стандартом лечения пациентов с рядом онкологических, гематологических и некоторых других заболеваний, например, аутоиммунных расстройств. Реинфузия ГСК в рамках ауто-ТГСК обеспечивает быстрое восстановление гемопоэза после высокодозной полихимиотерапии (ПХТ). Необходимым условием проведения ауто-ТГСК является

предварительная заготовка достаточного объема аутологичных ГСК, что требует адекватной предварительной мобилизации [5]. До настоящего времени схема проведения мобилизации ГСК осуществляется по стандарту с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента.

Современные режимы мобилизации включают применение Г-КСФ как в виде монотерапии, так и в комбинации с ПХТ. При использовании Г-КСФ в монорежиме мобилизация переносится хорошо, но ограничивается низким числом полученных CD34⁺-клеток. При назначении Г-КСФ после ПХТ и цитостатических агентов (циклофосфамид), число CD34⁺-клеток увеличивается в периферический кровь в 2–5 раз [6].

Наибольший опыт в мире по мобилизации ГСК накоплен у взрослых больных. В данных работах показано, что у 5–30 % пациентов с подтвержденной неходжкинской лимфомой, болезнью Ходжкина и множественной миеломой [7] существующие схемы мобилизации ГСК оказываются неэффективными, что требует повторной процедуры мобилизации и/или сдвига сроков трансплантации, что сильно влияет на результат терапии. Подобные проблемы с мобилизацией ГСК зафиксированы и в детской популяции [5]. Для подбора оптимального режима необходимо понимать основной принцип мобилизации и факторы, которые могут негативно повлиять на мобилизацию ГСК [8, 9].

Целью данной работы является демонстрация современной ситуации и определение рекомендаций по повышению эффективности мобилизации ГСК у детей с различными видами злокачественных новообразований и оптимизации модели их сбора в формате индивидуализированного протокола.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток

Микроокружение ГСК представляет собой систему, состоящую из стромы и межклеточного матрикса, основная роль которых заключается в осуществлении регулирующих влияний ГСК. В популяцию стромальных клеток входят фибробласты, эндотелиальные, жировые клетки и группа моноцитов-макрофагов. ГСК находятся внутри костномозговых ниш и надежно там удерживаются адгезивными взаимодействиями с клетками стромы. Доказано существование 2 основных костномозговых ниш – васкулярной и эндостальной [6].

В сосудистой нише ГСК находятся в непосредственной близости с периваскулярными мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) и эндотелиальными клетками синусоидов сосудов [5–7]. В эндостальной нише ГСК контактируют с остеобластами, выстилающими поверхность кости, и МСК. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пролиферирующие ГСК, поддерживающие нормальный гемопоэз, локализованы преимущественно в периваскулярных нишах. При этом покоящиеся стволовые клетки, обеспечивающие резерв, находятся в высоко кровоснабжающихся эндотелиальных нишах [10].

Периваскулярные МСК, синусоидальные эндотелиальные клетки и остеобласты экспрессируют молекулы адгезии, такие как VCAM-1/CD106, и трансмембранный фактор стволовых клеток (Kit-лиганд). VCAM-1/CD106 связывается с рецептором α4β1 на ГСК, а Kit-лиганд – с его рецептором c-Kit (CD117), который также экспрессируется на ГСК [8, 9].

Важно также взаимодействие между хемотаксическим фактором стромальных клеток 1 (SDF-1/CXCL12), секретлируемым клетками гемопоэтической ниши, и его рецептором CXCR4 на ГСК.

Важными участниками формирования гемопоэтических ниш являются фагоцитирующие макрофаги CD68⁺CD169⁺, находящиеся рядом с МСК и остеобластами. Ретикулярные клетки секретруют гемопоэтические цитокины и CXCL12, одной из основных функций которых является поддержание функциональной целостности ниш и обеспечение через CXCL12 связывания с рецептором CXCR4. При уменьшении количества макрофагов в КМ происходит снижение интенсивности экспрессии VCAM-1, SDF-1 и SCF, что приводит к нарушению адгезивных взаимодействий и мобилизации гемопоэтических предшественников в кровь [8, 9].

Циркадный ритм и его роль в мобилизации гемопоэтических стволовых клеток

Все виды деятельности живых организмов связаны циклом бодрствования и сна. Имеются данные об условном делении суток на 3 периода: 1-й – с 5 ч утра и до 13 ч дня, когда преобладает влияние вегетативной нервной системы. В этот период усиливается обмен веществ, увеличивается скорость процессов, происходящих в организме. В период с 13 до 21 ч снижается активность симпатической части, а в ночной период повышается тонус парасимпатической нервной системы и значительно снижается обмен веществ [11].

Под влиянием симпатических адренергических нервов происходят ритмические колебания в продукции SDF-1 клетками гемопоэтических ниш и экспрессии CXCR4 самими ГСК. В утреннее время наблюдаются минимальные значения экспрессии SDF-1 костномозговыми клетками и CXCR4 ГСК. Именно в это время определялись пиковые значения циркулирующих ГСК [11, 12].

Виды мобилизации гемопоэтических стволовых клеток

В настоящее время мобилизация клеток CD34⁺ осуществляется по 3 основным направлениям:

1. Включает в себя применение только ростовых факторов.
2. Миелосупрессивная химиотерапия (ХТ) с дальнейшим применением Г-КСФ.
3. Использование Г-КСФ совместно с антагонистами CXCR4.

При мобилизации только ростовым фактором серьезных побочных эффектов обычно не развивается, однако не всегда удается заготовить достаточное

количество CD34⁺-клеток для успешного восстановления кроветворения (данные получены на основе исследований взрослых пациентов с болезнью Ходжкина и неходжкинской лимфомой) [7].

Наиболее часто недостаточная эффективность мобилизации наблюдается у больных, получивших большое количество курсов ХТ.

Использование циклофосфида в качестве компонента мобилизации приводит к 2–5-кратному повышению эффективности мобилизации и уменьшению количества процедур афереза, необходимых для заготовки клеток CD34⁺ [13–15]. Но такой способ мобилизации сопряжен с большим количеством инфекционных осложнений, что может плохо сказаться на терапии пациентов [9]. В итоге госпитализация становится более длительной, что требует дополнительного назначения антибактериальной терапии и нередко дополнительных трансфузий компонентов крови [16–18].

Критерии, влияющие на успех мобилизации и сбора ГСК у детей, недостаточно понятны. Была изучена группа из 218 сборов ГСК, из которых 199 проведены у детей. Из них 35 человек были потенциальными аллогенными и 164 – ауто-донорами. Удачным считался сбор при числе CD34⁺ $\geq 2 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента на 1 трансплантацию, что было зафиксировано у 188 (94 %) из 199 доноров. Хорошим сбором ГСК считается количество CD34⁺ $\geq 5 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента на 1 трансплантацию, что было отмечено у 147 (74 %) доноров. Неудачные сборы были зафиксированы у 11 (6 %) доноров, данная группа была в значительной степени сформирована из пациентов с опухолями головного мозга и в день афереза в периферической крови у этих больных количество CD34⁺ было $< 20 \times 10^6$ кл/л. Принято считать благоприятным фактором возраст донора старше 10 лет и количество CD34⁺ в день афереза $\geq 20 \times 10^6$ кл/л. Факторы, связанные с недостаточным количеством клеток в периферической крови, можно выявить до процедуры афереза, что требует лабораторного контроля показателей крови пациента и подбора для него максимального эффективного режима мобилизации с включением цитостатических агентов или антагонистов CXCR4 [19].

Однако несмотря на это, у ряда больных результаты мобилизации оказываются неудовлетворительными, что требует разработки индивидуальных режимов для каждого пациента.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

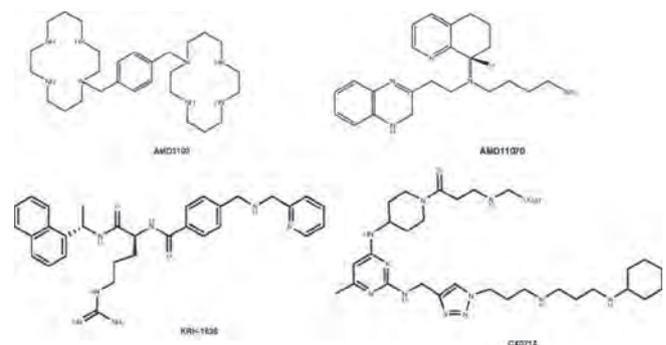
В организме Г-КСФ вырабатывается клетками стромы КМ, эндотелиоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками тимуса. Г-КСФ обеспечивает созревание и дифференцировку предшественников нейтрофилов, выход зрелых нейтрофилов в периферическую кровь из КМ, а также усиливает функциональную активность зрелых нейтрофилов. Рецептор Г-КСФ (CD114) состоит из одной полипептидной цепи, внеклеточная часть которой отвечает за специ-

фическое связывание с лигандом, а внутриклеточная – за формирование и передачу сигналов для обеспечения пролиферации и дифференцировки клеток. После взаимодействия с лигандом рецептора происходит фосфорилирование тирозиновых оснований внутриклеточной части рецептора с помощью тирозинкиназы, что обеспечивает дальнейшую передачу сигнала внутрь клетки [11, 12].

Эффективность применения антагонистов CXCR4

Воздействие между SDF-1 и его рецептором CXCR4 является решающим в удержании ГСК в КМ, блокада CXCR4 с помощью антагонистов или применение стабильных аналогов SDF-1 приводят к эффективной мобилизации стволовых клеток. В настоящее время данным антагонистом CXCR4 является плериксафор – низкомолекулярный селективный и обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4, который нарушает связь с SDF-1, тем самым позволяя ГСК выйти из костномозговых ниш в циркулирующую кровь. Основой плериксафора является молекула AMD3100. Бицикл AMD3100 был разработан после молекулы JM1657, который был идентифицирован как примесь моноцикла, предназначенная для разработки нового соединения свинца для средств против вируса иммунодефицита человека. Между тем молекула AMD3100 послужила моделью для исследования новых агентов для мобилизации стволовых клеток, которые нацелены на рецептор CXCR4 и могут рассматриваться как потенциальные лекарственные препараты, такие как KRH-163694 и CX071495 (рисунок). Они могут быть полезны в качестве дополнительных агентов для мобилизации стволовых клеток [20]. В клинической практике плериксафор обычно назначают в дозе 240 мкг/кг подкожно вечером накануне первого лейкофереза, поскольку пиковые значения клеток CD34⁺ наблюдаются через 10–14 ч после его введения [21, 22].

Плериксафор непосредственно связывается с CXCR4 и блокирует хемотаксическую передачу сигналов в клетках. Плериксафор также способствует высвобождению SDF-1 из остеобластов и эндотелиальных клеток в циркулирующую кровь. Происходит изменение градиента SDF-1 между костномозговой



Антагонист CXCR4: AMD3100 (плериксафор); AMD11070; KRH-1636; CX0714

CXCR4 antagonist: AMD3100 (plerixafor); AMD11070; KRH-1636; CX0714

стромой и кровью, что обеспечивает выход ГСК из КМ. В отличие от Г-КСФ плериксафор не оказывает влияния на остеобласты и эндостальные макрофаги. В связи с различными механизмами действия плериксафора и Г-КСФ при их сочетанном применении наблюдается усиление мобилизующего эффекта [23].

В исследовании II фазы плериксафор в сочетании с Г-КСФ быстро увеличивал содержание циркулирующих клеток CD34⁺ в крови. В исследовании у больных с неходжкинскими лимфомами удалось заготовить в 4,4 (диапазон – 1,1–54,4) раза больше клеток CD34⁺ при использовании схемы плериксафор + Г-КСФ по сравнению с Г-КСФ в монорежиме. Подобные результаты отмечены и у больных с множественной миеломой: повышение эффективности мобилизации в 3–4 (диапазон – 1,3–10) раза при применении плериксафора и Г-КСФ. У пациентов, у которых первая мобилизация с использованием одного Г-КСФ или Г-КСФ в сочетании с химиопрепаратами оказалась неэффективной, при введении плериксафора и Г-КСФ наблюдалось увеличение пиковых значений циркулирующих клеток CD34⁺ в 5–100 раз [24].

Пациенты с неходжкинскими лимфомами, у которых результаты мобилизации с использованием Г-КСФ в сочетании с плериксафором или плацебо были неудовлетворительными, включались в дополнительное исследование. Им была предложена повторная мобилизация ГСК с использованием плериксафора и Г-КСФ. Режим введения препаратов был прежним. В результате применения 2 препаратов CD34⁺-клетки были заготовлены у 33 (63 %) из 52 больных, у которых ранее в режиме мобилизации были Г-КСФ и плацебо, и у 4 (40 %) из 10 пациентов, которым ранее вводили Г-КСФ и плериксафор. Высокий процент успешных повторных мобилизаций, выполненных по схеме Г-КСФ и плериксафор, после неэффективной ранее мобилизации дает возможность рассматривать данную схему как весьма нужную в терапевтической практике [25, 26]. Опыт применения плериксафора у детей ограничен [27, 28]. Исследование MOZAIC является первым в мире, в котором рассматриваются дозы и сроки применения плериксафора у детей с онкологическими заболеваниями, и позволяет оценить эффективность и безопасность в педиатрической практике. На 1-м этапе исследования были проведены подкожные введения плериксафора детям, при этом не наблюдалось видимого дозозависимого эффекта плериксафора на совокупное увеличение клеток CD34⁺ в периферической крови, а эффективность и безопасность плериксафора в этом исследовании были аналогичны таковым, наблюдаемым у взрослых при всех 3 исследованных дозах: 160 мкг/кг – 240 мкг/кг – 320 мкг/кг. Поэтому рекомендуемая доза для взрослых 240 мкг/кг, вводимая за 8–12 ч до афереза, была также рекомендована в педиатрической практике [29]. При этом у 31 из 33 пациентов, которые ранее имели неудачу мобилизации с применением Г-КСФ в монорежиме, успешно мобилизовали клетки CD34⁺ в перифери-

ческую кровь после применения плериксафора, при этом у 27 больных были достигнуты цели получить 2×10^6 кл/л после одной процедуры афереза [29].

Методы улучшения результатов мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток

Для рационального использования Г-КСФ, а также плериксафора необходимо до начала мобилизации выделить группу пациентов, имеющих высокий риск неудачного сбора клеток CD34⁺.

Так, итальянские исследователи из группы GITIMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo), основываясь на данных взрослых пациентов с болезнью Ходжкина и множественной миеломой, ретроспективно определили критерии доказанного риска потерпеть неудачу при мобилизации. Так, больные с множественной миеломой или неходжкинскими лимфомами, которым планировалось выполнение ауто-ТГСК, были отнесены к группе риска, если:

- выполнен адекватный протокол мобилизации (Г-КСФ в дозе ≥ 10 мкг/кг при использовании в монорежиме или ≥ 5 мкг/кг после ХТ) и показатели циркулирующих клеток CD34⁺ не достигали 20 000/мл на 4–6-й дни после начала применения Г-КСФ на фоне стабильного кроветворения или вплоть до 20-го дня после ХТ и применения Г-КСФ;

- заготовлено CD34⁺ $< 2 \times 10^6$ кл/кг не более чем за 3 процедуры афереза.

К группе возможного риска неудачи относятся пациенты, у которых имеется, по крайней мере, 1 большой критерий или 2 малых (таблица) [25].

Количество циркулирующих клеток CD34⁺ на фоне стабильного состояния кроветворения достоверно коррелирует с количеством клеток CD34⁺, которое можно заготовить с использованием стандартных режимов мобилизации. Эффективность мобилизации ГСК зависит от исходного содержания клеток CD34⁺ в крови и клеточности КМ в гистологическом препарате. Успешная мобилизация возмож-

Критерии риска неудачи мобилизации, адаптировано из [25]

Risk criteria for failure of mobilization, adapted from [25]

Большие критерии <i>Great criteria</i>	Малые критерии <i>Small criteria</i>
1. Неэффективная предыдущая мобилизация <i>Ineffective previous mobilization</i>	1. Продвинутая стадия (минимум 2 линии терапии) <i>Advanced stage (minimum 2 lines of therapy)</i>
2. Наличие в анамнезе основного заболевания, лучевой терапии с захватом КМ, печени, селезенки, тимуса <i>The presence in the history of the underlying disease, radiation therapy with the capture of BM, liver, spleen, thymus</i>	2. Рефрактерное течение основного заболевания <i>Refractory course of the underlying disease</i>
3. Выполнение на предыдущих этапах лечения курсов ХТ, содержащих флударабин, мелфалан <i>Performing at the previous stages of treatment courses of chemotherapy containing fludarabine, melphalan</i>	3. Массивное вовлечение КМ <i>Massive involvement of BM</i>
	4. Клеточность КМ $< 30\%$ <i>BM cellularity $< 30\%$</i>
	5. Возраст старше 65 лет <i>Age over 65</i>

на, если до ее начала в крови определяется не менее 20 кл/мкл CD34⁺, а количество миелокариоцитов в трепанобиоптате составляет не менее 40 %. Основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание клеток CD34⁺ в крови в день проведения афереза [30].

Особенности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в педиатрической практике

Мобилизацию периферических стволовых клеток у детей с солидными опухолями и гемобластомами после программной ХТ начинают отсрочено, в среднем на 14-й день от начала ХТ в фазе выхода пациентов из аплазии кроветворения [30]. Стартовой дозой Г-КСФ является дозировка 5 мкг/кг для детей весом до 10 кг, и средняя дозировка 7–10 мкг/кг для детей весом > 10 кг. На момент 1-го сеанса афереза пациенты в среднем получают до 5 курсов ХТ, что также сказывается на эффективности мобилизации [28]. Г-КСФ вводится подкожно ежедневно в одно и то же время в течение 5–7 дней, последнее введение выполняют непосредственно за 2 ч до афереза с оценкой эффективности мобилизации. Аферез периферических стволовых клеток проводят обычно на 4–6-й дни от начала мобилизации. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4–10 раз), сопровождающееся увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза (CD34⁺) [30]. Критерием адекватности дозы периферических стволовых клеток для ауто-ТГСК в педиатрической практике является количество мононуклеарных клеток, превышающее 4–8 × 10⁸/кг, или количество CD34⁺-клеток > 5–10 × 10⁸ [31].

Мобилизация в педиатрической практике

У большинства пациентов мобилизация ГСК начинается во время восстановления количества лейкоцитов после проведенного блока ХТ согласно протоколу терапии. Мобилизацию нужно начинать, когда число [32]:

- лейкоцитов периферической крови – 1 тыс/мкл;
- нейтрофилов – 0,35 тыс/мкл;
- тромбоцитов – 20 тыс/мкл.

Мобилизация проводится Г-КСФ в дозе 5–10 мкг/кг/сут, 4–7 дней; последнюю дозу вводят за 2–4 ч до начала процедуры лейкоцитафереза. Контроль числа CD34⁺ в периферической крови необходимо проводить на 3-й день от начала стимуляции Г-КСФ, последний контроль – в день афереза. При низком содержании CD34⁺ (< 10 кл/мкл) к 3-му дню дозу Г-КСФ необходимо увеличить на 10–20 мкг/кг/сут. Если к 4–5-му дням от начала мобилизации количество CD34⁺ в периферической крови < 15/мкл, но > 5/мкл, то за 10 ч до афереза вводится плериксафор. Минимальным достаточным для проведения афереза ГСК считается количество CD34⁺, равное 20 кл/мкл, лейкоцитов – 10 × 10⁹/мл и более [33, 34].

Технические особенности проведения аферезов гемопоэтических стволовых клеток у детей

Лейкаферезы выполняются с применением программы сбора мононуклеаров на различных сепараторах. Наиболее часто в России для детей используются сепараторы Spectra Optia. Аферез планируется на следующий день после достижения достаточного числа CD34⁺-клеток в периферической крови. Накануне афереза устанавливается центральный венозный катетер.

Для детей до 3 лет и/или с массой тела < 15 кг экстракорпоральный контур сепаратора клеток крови обязательно заполняется одной единицей донорской, облученной в дозе 25 Гр, лейкофильтрованной эритроцитной взвеси в целях профилактики гиповолемических осложнений [31].

Согласно литературным данным, для эффективного восстановления нейтрофильного ростка необходима доза CD34⁺-клеток > 1 × 10⁶/кг. В большинстве центров доза 2–2,5 × 10⁶/кг считается адекватной. Доза CD34⁺-клеток, равная 5–8 × 10⁶/кг, ускоряет сроки восстановления нейтрофилов и тромбоцитов, дальнейшая эскалация доз результаты не улучшает [9]. Для успешной ауто-ТГСК необходимо собрать 3 × 10⁸/кг нуклеарных клеток при условии стандартной мобилизации с использованием только Г-КСФ [35]. Достаточным количеством CD34⁺-клеток после мобилизации с плериксафором считалось 3 × 10⁶/кг. Если эффективность мобилизации была достаточной, и не возникало никаких технических или клинических препятствий, то для всех пациентов со злокачественными новообразованиями выполняется сбор клеток за 1 аферез [33].

Обсуждение

Периферические стволовые клетки крови играют главную роль для проведения ауто-ТГСК. Восстановление кроветворения имеет большое значение для сокращения инфекционных осложнений, снижения количества трансфузионных манипуляций, сокращения продолжительности госпитализации в стационаре. Назначение Г-КСФ нужно выполнять после курсов ХТ, когда будет зафиксировано восстановление кроветворения, что увеличит вероятность выхода требуемых доз CD34⁺-клеток [9, 28]. Увеличение дозы Г-КСФ и назначение плериксафора также улучшают результаты мобилизации [9, 26, 36]. Наиболее значимое влияние на абсолютное содержание CD34⁺-клеток в продукте афереза и на их полученную дозу оказывает количество циркулирующих в периферической крови CD34⁺-клеток накануне и в день афереза. Правильное определение необходимой продолжительности афереза, основанное на полученных лабораторных данных, позволяет достичь целевых значений сбора клеток за 1 аферез. Очень большое значение имеют возраст и вес пациента [4, 37]. Нужно подбирать оптимальный режим сбора с учетом всех технических особенностей сепаратора, для того чтобы процедура лейкоцитафереза была максимально безопасной [38].

Заключение

Как видно из представленного обзора, в педиатрической практике не сформировано четких индивидуализированных алгоритмов получения ГСК с учетом всех факторов риска, что обуславливает необходимость разработки индивидуализированных схем.

Понимание механизмов мобилизации ГСК обеспечило решение вопроса сбора стволовых клеток

у пациентов, которые являются «плохими мобилизаторами». Решающими моментами в получении оптимального количества ГСК являются ограниченное применение препаратов, оказывающих повреждающее воздействие на ГСК и стромальные элементы, определение оптимальных сроков проведения мобилизации, а также использование высокой степени синергизма плексиафора с ХТ + Г-КСФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция. Клиническая онкогематология 2015;8(2):109–19. [Vladimirskaya E.B. Normal blood formation and its regulation. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2015;8(2):109–19. (In Russ.)].
2. Orkin S.H. Hematopoiesis: how does it happen? *Curr Opin Cell Biol* 1995;7(6):870–7. doi: 10.1016/0955-0674(95)80072-7.
3. Bennett C.L., Smith T.J., Weeks J.C., Bredt A.B., Feinglass J., Fetting J.H., Hillner B.E., Somerfield M.R., Winn R.J. Use of hematopoietic colony stimulating factors: the American society of clinical oncology survey. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2511–20. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2511.
4. Kiel M.J., Yilmaz O.H., Iwashita T., Yilmaz O.H., Terhorst C., Morrison S.J. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 2005;121(7):1109–21. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.026.
5. Barrett D., Fish J.D., Grupp S.A. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(1):47–66. doi: 10.1016/j.pcl.2010.01.001.
6. Civriz Bozdag S., Tekgunduz E., Altuntas F. The current status in hematopoietic stem cell mobilization. *J Clin Apher* 2015;30(5):273–80. doi: 10.1002/jca.21374.
7. Dreger P., Kloss M., Petersen B., Haferlach T., Loffler H., Schmitz N. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood* 1995;86(10):3970–8. PMID: 7579368.
8. Sugrue M.W., Williams K., Pollock B.H., Khan S., Peracha S., Wingard J.R., Moreb J.S. Characterization and outcome of ‘hard to mobilize’ lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2000;39(5–6):509–19. doi: 10.3109/10428190009113381.
9. Schmitz N., Linch D.C., Dreger P., Goldstone A.H., Boogaerts M.A., Ferrant A., Demuynck H.M., Link H., Zander A., Barge A. Randomised trial of filgrastim- mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347(8998):353–7. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90536-x.
10. Copland M., Alcorn M., Patton D., Doig A., Farrell E., Currie C., Sinclair J.E., Parker A., Douglas K.W. Significantly lower cryopreservation volumes for PBSC collections using Spectra Optia(R) version 5 software compared with the MNC setting on COBE(R) Spectra, particularly when using plerixafor for mobilization. *Blood* 2010;116(21):825. doi: 10.1182/blood.V116.21.825.825.
11. Mendez-Ferrer S., Lucas D., Battista M., Frenette P.S. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* 2008;452(7186):442–7. doi: 10.1038/nature06685.
12. Katayama Y., Battista M., Kao W.M., Hidalgo A., Peired J.A., Thomas S.A., Frenette P.S. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell* 2006;124(2):407–21. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.041.
13. Sugiyama T., Kohara H., Noda M., Takashi N. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006;25(6):977–88. doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.016.
14. Ulyanova T., Scott L.M., Priestley G.V., Jiang Y., Nakamoto B., Koni P.A., Papayannopoulou T. VCAM-1 expression in adult hematopoietic and nonhematopoietic cells is controlled by tissue-inductive signals and reflects their developmental origin. *Blood* 2015;106(1):86–94. doi: 10.1182/blood-2004-09-3417.
15. Winkler I.G., Sims N.A., Pettit A.R., Barbier V., Nowlan B., Helwani F., Poulton I.J., van Rooijen N., Alexander K.A., Raggatt L.J., Levesque J.P. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood* 2010;116(23):4815–28. doi: 10.1182/blood-2009-11-253534.
16. Haas R., Mohle R., Fruhauf S., Goldschmidt H., Witt B., Flentje M., Wannenmacher M., Hunstein W. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994;83(12):3787–94. PMID: 751521.
17. Dingli D., Nowakowski G.S., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S., Litzow M.R., Gastineau D.A., Gertz M.A. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6(5):384–8. doi:10.3816/CLM.2006.n.014.
18. Desikan K.R., Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H., Siegel D., Fassas A., Munshi N., Singhal S., Mehta J., Tindle S., Nelson J., Bracy D., Mattox S., Tricot G. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1547–53. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1547.
19. Truong T.H., Prokopishyn N.L., Luu H., Guilcher G.M.T., Lewis V.A. Predictive factors for successful peripheral blood stem cell mobilization and collection in children. *J Clin Apher* 2019;34(5):598–606. doi: 10.1002/jca.21738.
20. De Clercq E. Mozobil® (Plerixafor, AMD3100), 10 years after its approval by the US Food and Drug Administration. *Antivir Chem Chemother* 2019;27:2040206619829382. doi: 10.1177/2040206619829382.
21. Lee H.M., Wu W., Wyszczynski M., Liu R., Zuba-Surma E.K., Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Impaired mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells in C5-deficient mice supports the pivotal involvement of innate immunity in this process and reveals novel promobilization effects of granulocytes. *Leukemia* 2009;23(11):2052–62. doi: 10.1038/leu.2009.158.
22. Levesque J.P., Liu F., Simmons P.J., Betsuyaku T., Senior R.M., Pham C., Link D.C. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood* 2014;104(1):65–72. doi: 10.1182/blood-2003-05-1589.
23. Dar A., Schajnovitz A., Lapid K., Kalinkovich A., Itkin T., Ludin A., Kao W.M., Battista M., Tesio M., Kollet O., Cohen N.N., Margalit R., Buss E.C., Baleux F., Oishi S., Fujii N., Laroche A., Dunbar C.E., Broxmeyer H.E., Frenette P.S., Lapidot T. Rapid mobilization of hematopoietic progenitors by AMD3100 and catecholamines is mediated by CXCR4-dependent SDF-1 release from bone marrow stromal cells. *Leukemia* 2011;25(8):1286–96. doi: 10.1038/leu.2011.62.
24. Christopher M.J., Liu F., Hilton M.J., Long F., Link D.C. Suppression of CXCL12 production by bone marrow osteoblasts is a common and critical pathway for cytokine-induced mobilization. *Blood* 2009;114(7):1331–9. doi: 10.1182/blood-2008-10-184754.
25. Calandra G., McCarty J., McGuirk J., Tricot G., Crocker S.A., Badel K., Grove B., Dye A., Bridger G. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin’s lymphoma, Hodgkin’s disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment:

- compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(4):331–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705908.
26. Lie A.K., To L.B. Peripheral blood stem cells: transplantation and beyond. *Oncologist* 1997;2(1):40–9. PMID: 10388028.
 27. Maschan A.A., Balashov D.N., Kurnikova E.E., Trakhtman P.E., Boyakova E.V., Skorobogatova E.V., Novichkova G.A., Maschan M.A. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1089–91. doi: 10.1038/bmt.2015.71.
 28. Modak S., Cheung I.Y., Kushner B.H., Kramer K., Reich L., Cheung N.K. Plerixafor plus granulocyte colony stimulating factor for autologous hematopoietic stem cell mobilization in patients with metastatic neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(3):469–71. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.23132.
 29. Morland B., Kepak T., Dallorso S., Sevilla J., Murphy D., Luksch R., Yaniv I., Bader P., Rößler J., Bisogno G., Maecker-Kolhoff B., Lang P., Zwaan C.M., Sumerauer D., Kriván G., Bernard J., Liu Q., Doyle E., Locatelli F. Plerixafor combined with standard regimens for hematopoietic stem cell mobilization in pediatric patients with solid tumors eligible for autologous transplants: two-arm phase I/II study (MOZAIC). *Bone Marrow Transplant* 2020. [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41409-020-0836-2.
 30. Kawano Y., Takaue Y., Watanabe T., Abe T., Okamoto Y., Iwai A., Iwai T., Watanabe A., Ito E., Makimoto A., Nakagawa R., Watanabe H., Sato J., Suenaga K., Suzuya H., Ohnishi T., Kanamaru S., Kaneko M., Kuroda Y. Efficacy of the mobilization of peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in pediatric donors. *Cancer Res* 1999;59:3321–4. PMID: 10416586.
 31. Fu P., Bagai R.K., Meyerson H., Kane D., Fox R.M., Creger R.J., Cooper B.W., Gerson S.L., Laughlin M.J., Koc O.N., Lazarus H.M. Pre-mobilization therapy blood CD34⁺ cell count predicts the likelihood of successful hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(3):189–96. doi: 10.1038/sj.bmt.1705431.
 32. Empringham B., Chiang K.Y., Krueger J. Collection of hematopoietic stem cells and immune effector cells in small children. *Transfus Apher Sci* 2018;57(5):614–8. doi: 10.1016/j.transci.2018.10.004.
 33. Курникова Е.Е., Кумукова И.Б., Гуз И.В., Хисматуллина Р.Д., Шаманская Т.В., Фадеева М.С., Глушкова С.Ю., Бриллиантова В.В., Варфоломеева С.Р., Трахтман П.Е. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34⁺ клеток в периферической крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;16(1):28–39. doi: 10.24286/1726-1708. [Kurnikova E.E., Kumukova I.B., Guz I.V., Chismatullina R.D., Shamanskaya T.V., Fadeeva M.S., Glushkova S.Yu., Brilliantova V.V., Varfolomeyeva S.R., Trakhtman P.E. Results of mobilization, apheresis and autotransfusion of hematopoietic stem cells in children with neuroblastoma: role of monitoring the count of CD34⁺ cells in peripheral blood. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16(1):28–39. (In Russ.)].
 34. Xie Y., Yin T., Wiegand W., He X.C., Miller D., Stark D., Perko K., Alexander R., Schwartz J., Grindley J.C., Park J., Haug J.S., Wunderlich J.P., Li H., Zhang S., Johnson T., Feldman R.A. Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. *Nature* 2009;457(7225):97–101. doi: 10.1038/nature07639.
 35. Grupp S.A., Cohn S.L., Wall D., Reynolds P.C.; Hematopoietic Stem Cell Transplant Discipline and the Neuroblastoma Disease Committee, Children's Oncology Group. Collection, storage, and infusion of stem cells in children with high-risk neuroblastoma: saving for a rainy day. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(7):719–22. PMID: 16429413.
 36. Koc O.N., Gerson S.L., Cooper B.W., Laughlin M., Meyerson H., Kutteh L., Fox R.M., Szekely E.M., Tainer N., Lazarus H.M. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocytemacrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1824–30. doi: 10.1200/JCO.2000.18.9.1824.
 37. Flomenberg N., Devine S.M., Dipersio J.F., Liesveld J.L., Rowley S.D., Vesole D.H., Badel K., Calandra G. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005;106(5):1867–74. doi: 10.1182/blood-2005-02-0468.
 38. Miano M., Labopin M., Hartmann O., Angelucci E., Cornish J., Gluckman E., Locatelli F., Fischer A., Egeler R.M., Or R., Peters C., Ortega J., Veys P., Bordignon P., Iori A.P., Niethammer D., Rocha V., Dini G.; Paediatric Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(2):89–99. doi: 10.1038/bmt.

Статья поступила в редакцию: 11.12.2019. Принята в печать: 04.02.2020.

Article was received by the editorial staff: 11.12.2019. Accepted for publication: 04.02.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-86-93>

Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы)

А.В. Банколе¹, Е.А. Черняк²¹ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1Контактные данные: Екатерина Александровна Черняк ekcherniak@yandex.ru

Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия вследствие дефицита пируваткиназы — наиболее распространенная среди всех ферментопатий эритроцитов. Фермент пируваткиназа необходим для последней ключевой стадии гликолиза — образования енольной формы пирувата и аденозинтрифосфата (АТФ) (50 % всей энергии АТФ эритроцитов). Недостаточное количество АТФ напрямую влияет на продолжительность жизни эритроцитов — сокращая ее. Поврежденные эритроциты разрушаются в капиллярах селезенки, приводя к развитию хронической гемолитической анемии. Дефицит пируваткиназы является аутомно-рецессивным заболеванием в результате гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций в гене PKLR. Точные данные о частоте встречаемости дефицита пируваткиназы отсутствуют, однако оцениваемая частота варьирует от 3:1 000 000 до 1:20 000. Клинические проявления заболевания варьируют по степени тяжести, которая может меняться с возрастом. Диагностика дефицита пируваткиназы основана на определении активности пируваткиназы и молекулярно-генетическом исследовании гена PKLR. Многообразии клинических проявлений, возможных осложнений, а также малодоступность диагностических методов затрудняют постановку диагноза.

Ключевые слова: наследственная гемолитическая анемия, дефицит пируваткиназы

Для цитирования: Банколе А.В., Черняк Е.А. Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):86–93.

Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review)

A.V. Bankole¹, E.A. Chernyak²¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Red cell pyruvate kinase deficiency is the most common glycolytic defect causing congenital nonspherocytic hemolytic anemia. Pyruvate kinase is the enzyme involved in the last step of glycolysis — the transfer of a phosphate group from phosphoenolpyruvate producing the enolate of pyruvate and ATP (50 % of total energy ATP of erythrocytes). ATP deficiency directly shortened red cell lifespan. Affected red blood cells are destroyed in the splenic capillaries, leading to the development of chronic hemolytic anemia. It is an autosomal recessive disease, caused by homozygous and compound heterozygous mutations in the PKLR gene. There are no exact data on the incidence of pyruvate kinase deficiency, but the estimated frequency varies from 3: 1,000,000 to 1:20,000. The clinical features of the disease and the severity are highly variable. Diagnosis of pyruvate kinase deficiency is based on the determination of pyruvate kinase activity and molecular genetic study of the PKLR gene. The variety of clinical manifestations, possible complications, as well as the inaccessibility of diagnostic methods complicate the diagnosis.

Key words: congenital hemolytic anemia, pyruvate kinase deficiency

For citation: Bankole A.V., Chernyak E.A. Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):86–93.

Информация об авторах

А.В. Банколе: студентка РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vanmiradoctor@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>Е.А. Черняк: врач-гематолог консультативного отделения, научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekcherniak@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3852-9634>

Information about the authors

A.V. Bankole: Student N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>E. A. Chernyak: Hematologist Advisory Department, Researcher Department for Optimizing the Treatment of Hematological Diseases of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: ekcherniak@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3852-9634>

Вклад авторов

А.В. Банколе: написание текста статьи, анализ полученных литературных данных, подготовка списка литературы
Е.А. Черняк: поиск литературных данных, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, литературное редактирование, составление резюме

Authors' contributions

A.V. Bankole: writing the text of the article, data analysis, preparing the list of the references
E.A. Chernyak: selection of topics for publication, design of the article, analysis of scientific material, literary editing, composing a resume

Благодарность

Авторы выражают благодарность своим коллегам (В.С. Пахолкиной, М.И. Корнеевой) за предоставленную помощь.

Thanks

The authors are grateful to their colleagues (V.S. Pakholkina, M.I. Korneeva) for the help provided.

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

Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия вследствие дефицита пируваткиназы – наиболее распространенная среди всех анемий в результате дефекта гликолитических ферментов [1, 2]. Фермент пируваткиназа необходим для последней ключевой стадии гликолиза – образования енольной формы пирувата и выделения энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) (50 % от всей энергии АТФ эритроцитов) [3]. Дефицит фермента приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов, провоцируя гемолиз. Точные данные о частоте встречаемости заболевания отсутствуют. Вероятно, значительную роль в данной проблеме играют трудности диагностики.

Хотя клинические особенности дефицита пируваткиназы у отдельных пациентов могут существенно различаться, общие признаки и симптомы включают утомляемость, одышку, желтуху и спленомегалию, а также желчекаменную болезнь [4]. Заболевание часто манифестирует в неонатальном периоде с гемолитической анемией, однако с возрастом тяжесть его течения может меняться, но при отсутствии адекватной трансфузионной и симптоматической терапии оно может приводить к гибели пациента [5]. Частым осложнением является перегрузка железом, требующая проведения хелаторной терапии. В литературе также описаны случаи печеночной недостаточности, ассоциированные с дефицитом пируваткиназы [6].

Эпидемиология

Первый случай дефицита пируваткиназы был зарегистрирован в 1961 г. [7], на сегодняшний день есть данные о распространенности заболевания во всем мире. Точные данные о частоте встречаемости дефицита пируваткиназы отсутствуют, однако предположительная частота варьирует от 3:1 000 000 до 1:20 000 [8]. Распространенность заболевания выше среди представителей европеоидной расы, особенно в Европе и Северной Америке, и рассчитана как 5:100 000 [9], существуют и другие оценки, основанные на регистрах пациентов, которые предполагают более

низкую заболеваемость – примерно 1:100 000 (в Северной Европе) [2, 10]. По данным других исследований, частота встречаемости в США и Европе составляет 1:20 000 человек [10], гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций у пациентов с хронической гемолитической анемией различной интенсивности [11–14]. Данное различие может быть связано с большим числом пациентов, имеющих легкие проявления дефицита пируваткиназы, вследствие чего дообследование не проводилось и их заболевание не диагностировано до настоящего времени. Докладываемая частота встречаемости гетерозигот среди различных популяций – 0,15–6 %. Более высокая частота встречаемости может отражать кровное родство или наиболее часто «эффект основателя» [8]. Описана более высокая частота в определенных этнических группах: у амишей Пенсильвании и Огайо (гомозиготная мутация 1436G>A) и в цыганских общинах (делеция 1149 и потеря экзона 11) [10, 15]. Высокая частота встречаемости заболевания наблюдается в популяциях Ближнего Востока и Тропической Африки, эндемичных по малярии. Доказательства протективного эффекта были получены в исследованиях на моделях мышей с малярией, кроме того, снижение репликации малярийного плазмодия в эритроцитах и усиление фагоцитоза зараженных эритроцитов описано у пациентов с дефицитом пируваткиназы [2, 8, 16]. Среди населения Китая зарегистрированы только спорадические случаи заболевания [7].

Молекулярно-генетическая характеристика

Гемолитические анемии, вызванные гликолитическими энзимопатиями, встречаются относительно редко в отличие от дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом описаны аномалии практически каждого гликолитического фермента, но более чем в 90 % случаев энзимопатий эритроцитов гемолитическая анемия вызвана дефицитом пируваткиназы.

В активной форме пируваткиназа является гомотетрамером, у позвоночных в тканях присутствует 4 изофермента: L (печень, кора почек и тонкая кишка), R (эритроциты), M1 (мышцы и мозг) и M2 (ткань плода, пролиферирующие ткани взрослого человека)

[2, 12, 17–21]. R- и L-субъединицы экспрессируются с разных тканеспецифичных промоторов гена *PKLR*, локализуемого на хромосоме 1q21 [18]. Кодированная область включает в себя 12 экзонов, причем 10 из них имеются как в L-, так и в R-изоферментах, другие 2 экзона – 1 и 2 – специфичны для типов R и L соответственно.

Идентифицировано более 300 различных мутаций гена *PKLR*, являющихся причиной хронической гемолитической анемии. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, в его основе лежат гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *PKLR* [20]. Около 70 % составляют миссенс-мутации [10]. За исключением некоторых этнических групп (амиши, цыгане) мутации характеризуются большой разнородностью и редко повторяются, примерно у 25 % пациентов описывают впервые обнаруженные мутации [10]. При дефиците пируваткиназы вследствие «нулевых» мутаций может произойти реверсия синтеза изоэнзима M2, что приводит к спасению потенциально летального фенотипа [8, 21, 22]. В типичных случаях активность фермента у гомозигот составляет менее 25 % и у гетерозигот 40–60 %, хотя при некоторых дефицитных вариантах активность *in vitro* остается нормальной или близкой к нормальной [8].

Данные о мутациях в гене *PKLR* и их распределении

В 2015 г. G. Sanu et al. опубликовали результаты исследования, в котором были систематизированы данные о 260 мутациях в гене *PKLR*, кроме того, был выполнен анализ 256 вариантов, среди которых: полиморфизмы – 6 (2 %), однонуклеотидные замены – 184 (72 %, 172 миссенс и 12 нонсенс), делеции – 23 (9 %), инсерции – 8 (3 %), малые инсерции и микроделеции – 2 (~ 1 %), мутации, затрагивающие промотор и интрон, – 33 (13 %). Также варианты были разделены по распространенности: Европа (155/60 %), Азия (55/21 %), США и Канада (18/7 %), Средний Запад США и Африка (12/5 %), Австралия (2/1 %), другие, включая Бразилию и цыган (4/2 %) [12].

При анализе различных международных публикаций: наиболее частыми мутациями в Испании являются с.721G>T (26,6 %), с.1456C>T (13,3 %) [11], в Центральной и Северной Европе, США – вариант с.1529G>A [15, 23, 24], на юге и западе Европы – с.1456C>T, а вариант 1468C>T – в Азии [15]. В рамках скрининг-исследования в Бразилии были проанализированы данные 500 здоровых человек, вариант с.1456C>T был идентифицирован в 0,1 % аллелей, с.1529G>A не найден. В общей популяции частоты составили 0,28 % и 0,04 % соответственно [23].

Поиск новых мутаций и генотипически-фенотипические корреляции

За последние 5 лет были опубликованы данные о большом количестве новых мутаций, анализе связи генотипа с тяжестью клинического фенотипа, что затрудняется многообразием мутаций. Тяжелая

анемия обычно встречается у больных с такими мутациями, как формирование стоп-кодона, сдвиг рамки считывания, сплайсинг и крупные делеции, миссенс-мутации, непосредственно затрагивающие активный сайт или стабильность белка. Анализ корреляции между молекулярным дефектом и тяжестью заболевания у большой когорты пациентов, выполненный M.C.C.M. Svidnicki et al., показал, что проявления различаются в зависимости от типа и положения варианта в гене *PKLR* [23].

Благодаря проведенным в последние годы исследованиям удалось проследить корреляцию между некоторыми генотипами и фенотипами (таблица).

При проведении ретроспективного анализа (Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study) в международной когорте была идентифицирована корреляция генотип–фенотип: у пациентов с двумя миссенс-мутациями в гене *PKLR* отмечена более низкая вероятность проведения脾эктомии, меньшее число трансфузий в течение жизни и более низкая скорость развития перегрузки железом, а пациенты с двумя не миссенс-мутациями реже имели ответ на脾эктомии. При этом у всех исследуемых генотипов частота осложнений была очень высокой. Учитывая отсутствие специфичных изменений для конкретного генотипа, по данным проведенных исследований, генотип не может быть прогностическим фактором клинического течения у пациентов [27]. T. Aksu et al. описали клинический случай больного, имеющего проявления гемолитической анемии, которые становились более выраженными при воздействии высокой температуры окружающей среды из-за фермента с тепловой нестабильностью (гомозиготная миссенс-мутация с.581G>C, p.Arg194Pro) [28].

Кроме того, были описаны гетерозиготные варианты, характеризующиеся мягким клиническим фенотипом (с.182T>A, с.1282G>A, с.965+1G>A). Исследования указывают, что наличие гетерозиготной мутации в гене *PKLR* в сочетании с другими наследственными гемолитическими анемиями (ферментопатии, мембранопатии, дизэритропоэтические анемии) утяжеляет их течение, провоцируя более частые кризы [29]. Вместе с тем родители пациентов, гетерозиготы по мутации гена *PKLR*, не имея клинических и лабораторных проявлений гемолитической анемии, могут демонстрировать умеренно сниженные активности пируваткиназы [30].

Патофизиология

Эритроциты, не имеющие ядра, митохондрий и рибосом, получают энергию за счет метаболизма глюкозы, который происходит двумя основными путями: гликолитическим и гексозомонофосфатным. Основными продуктами гликолиза являются АТФ (источник энергии для многочисленных мембранных и метаболических реакций эритроцитов), никотинамидадениндинуклеотид (НАДН, необходимый кофактор для восстановления метгемоглобина

Корреляция между генотипом и тяжестью анемии у пациентов с дефицитом пируваткиназы
 Correlation between genotype and severity of anemia for patients with pyruvate kinase deficiency

Мутация гена PKLR PKLR mutation	Зиготность Zygosity	Тяжесть анемии Severity of anemia	Число пациентов Number of patients
c.994G>A [23, 25]	Гомозигота Homozygote	Трансфузионно-зависимая анемия Transfusion-dependent anemia	2 + 1, гетерозигота heterozygote
c.1708G>T [20]	Гомозигота Homozygote	Анемия легкой степени тяжести Mild anemia	2
c.346delA [26]	Гомозигота Homozygote	Трансфузионно-зависимая анемия Transfusion-dependent anemia	3
c.1529G>A [6] c.1091G>A	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	Трансфузионно-зависимая анемия, печеночная недостаточность → трансплантация печени Transfusion-dependent anemia, liver failure → liver transplant	1
c.1529G>A [6] c.1195del	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	Трансфузионно-зависимая анемия, печеночная недостаточность → трансплантация печени Transfusion-dependent anemia, liver failure → liver transplant	1
c.1529G>A	Гомозигота Homozygote	Трансфузионно-зависимая анемия Transfusion-dependent anemia	*
c.993C>A c.1456C>T	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	Трансфузионно-зависимая анемия Transfusion-dependent anemia / Анемия легкой степени тяжести Mild anemia	*
c.72A>G c.1456C>T	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	Трансфузионно-зависимая анемия Transfusion-dependent anemia / Анемия легкой степени тяжести Mild anemia	*
c.721G>T c.1195del	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	Трансфузионно-зависимая анемия, печеночная недостаточность Transfusion-dependent anemia, liver failure	1

Примечание. * – нет данных.

Note. * – no data.

цитохром-b5-редуктазой) и 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ, важный промежуточный продукт, который модулирует сродство гемоглобина к кислороду). Гликолитический путь обеспечивает не только синтез АТФ, но и образование 2,3-ДФГ и никотинамидадениндинуклеотидфосфата, требующихся для модуляции аффинности гемоглобина к кислороду и энзиматической редукции метгемоглобина соответственно.

Пируваткиназа является гомотетрамером, хотя она может существовать в разных формах, от мономера до декамера. Мономер пируваткиназы включает в себя 3 основных домена: домен А, домен В, СООН-концевой С-домен. Также есть 4-й небольшой NH₂-концевой домен.

Активный сайт фермента находится между доменами А и В. Пируваткиназа катализирует ключевую реакцию гликолиза, образования енольной формы пирувата и выделения энергии в виде АТФ, что играет центральную роль в клеточном энергетическом метаболизме. Эта реакция является последним этапом гликолитического пути и необратима в физиологических условиях. В эритроцитах тетрамерный РК-R аллостерически активируется фосфоенолпируватом и фруктозо-1,6-бисфосфатом и дезактивируется АТФ [21]. Жесткая регуляция активности пируваткиназы имеет большое значение не только для самого гликолиза, но также и для всего метаболизма. Так как зрелые эритроциты лишены митохондрий, они полностью зависят от гликолиза для производства АТФ для поддержания целостности клеток и некоторых критических функций, что подчеркивает важность гликолиза и объясняет

этот факт, что дефекты любого из гликолитических ферментов могут привести к гемолитической анемии.

Ретикулоциты с дефицитом пируваткиназы, генерирующие АТФ только посредством митохондриального окислительного фосфорилирования, при попадании в селезенку с лимитированным содержанием кислорода и глюкозы оказываются в условиях ограничения эффективного окислительного фосфорилирования. Ограничение гликолиза приводит к метаболическому блоку и аккумуляции промежуточных продуктов до пируваткиназной реакции: фосфоенолпирувата, 2-фосфоглицерата, 3-фосфоглицерата и 2,3-ДФГ, которые могут увеличиваться до 3 раз от нормальных значений. Аккумуляция 2,3-ДФГ может способствовать в дальнейшем снижению темпов гликолиза при дефиците пируваткиназы путем ингибирования гексокиназы. Таким образом, дефицит пируваткиназы приводит к снижению содержания АТФ и сокращению продолжительности жизни ретикулоцитов и эритроцитов из-за неспособности поддерживать электрохимический градиент эритроцитов и целостность мембраны, а также повреждения и разрушения эритроцитов в селезенке [27, 31]. При этом, хотя формирование АТФ нарушено в дефицитных по пируваткиназе эритроцитах, снижение концентрации АТФ не является постоянным критерием из-за высокого содержания АТФ в ретикулоцитах [8].

Клинические проявления

Возраст дебюта заболевания может различаться от внутриутробного (водянка плода) до дебюта в млад-

шем или даже взрослом возрасте. Ранний дебют гемолитической анемии обычно связан с более тяжелым клиническим течением. Как правило, с возрастом течение заболевания меняется на более легкое с увеличением интервала между трансфузиями, однако возможны и обратные ситуации.

Перинатальные осложнения

Перинатальные осложнения зарегистрированы у 28 % пациентов, среди них: преждевременные роды, пренатальная анемия, требующая трансфузий компонентов крови. У 24 % беременных отмечалась задержка внутриутробного развития и/или внутриутробная гипоксия плода, у 16 % – водянка плода. Такие осложнения, как задержка внутриутробного развития, водянка плода, незрелость, преждевременные роды наблюдаются у четверти пациентов и не являются специфическими [2, 8, 10].

Неонатальные проявления

Дебют трансфузионной зависимости у большой группы пациентов описан с первых суток жизни. Тяжелый гемолиз требует заменного переливания крови (46 %), а также проведения фототерапии (93 %) в связи с непрямой гипербилирубинемией (59–90 %) [27]. Кроме того, после рождения возможно появление петехиальной сыпи – признак кожного экстрамедуллярного кроветворения [8].

Следует отметить, что у некоторых детей с дефицитом пируваткиназы желтуха не возникает при рождении, а присутствует лишь легкая или полностью компенсированная хроническая гемолитическая анемия.

Клинические проявления у детей и взрослых

Клинические проявления дефицита пируваткиназы в более старшем возрасте включают в себя признаки хронического гемолиза: анемию различной степени тяжести (90–95 %), иктеричность кожных покровов и склер (40–70 %), спленомегалию (80–85 %) либо гепатоспленомегалию, желчекаменную болезнь (30–45 %).

Степень анемии варьирует от легкой или полностью компенсированного гемолиза до тяжелой трансфузионно-зависимой анемии с развитием гиперспленизма, желчекаменной болезни и перегрузки железом. У детей раннего возраста с тяжелой анемией вследствие выраженного расширения эритроидного ростка костного мозга возможны костные деформации (выступание лобных бугров). Анемия может хорошо переноситься пациентами из-за увеличения содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах, что приводит к смещению кривой диссоциации кислорода гемоглобина вправо. Клинические проявления анемии имеют тенденцию исчезать с возрастом, а течение заболевания часто становится относительно стабильными во взрослом возрасте, хотя в результате стресса, острых инфекций или беременности могут возникать гемолитические кризы, требующие трансфузионной поддержки. В случае сонаследования наследственного дефицита пируваткиназы и наследственного сфероцитоза заболевание протекает более тяжело [14].

Перегрузка железом часто развивается как у трансфузионно-зависимых, так и у трансфузионно-независимых пациентов.

Менее распространены осложнения, включающие апластический криз (2–14 %), деформации костей (9 %), экстрамедуллярный эритропоэз (9 %), задержку полового развития (8 %), гиперпигментацию (6 %), трофические язвы нижних конечностей и легочную гипертензию (2–3 %). У 17 % пациентов также были зарегистрированы переломы костей [27].

Конкременты желчного пузыря чаще обнаруживаются у больных старше 10 лет и могут возникать даже после спленэктомии. Наличие синдрома Жильбера повышает риск их возникновения. Описаны редкие случаи тяжелого холестаза и/или молниеносной печеночной недостаточности, связанной с дефицитом пируваткиназы [2, 6, 27, 32].

Следует отметить, что экстрамедуллярный гемопоэз различной локализации может наблюдаться даже у взрослых пациентов с дефицитом пируваткиназы, что затрудняет постановку диагноза. Экстрамедуллярный гемопоэз, вызванный неэффективным эритропоэзом, встречается примерно у 10 % пациентов [8]. У большинства он развивается в печени и селезенке, но также может иметь и другую локализацию [33]. Это подчеркивает важность использования неинвазивных диагностических процедур у пациентов с бессимптомным течением хронического гемолиза вследствие дефицита пируваткиназы эритроцитов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз включает гетерогенную группу как врожденных, так и приобретенных гемолитических анемий. Учитывая характер наследования дефицита пируваткиназы, как правило, оценка семейного анамнеза не позволяет проследить возможный диагноз. Дефицит пируваткиназы следует рассматривать как потенциальный диагноз у трансфузионно-зависимых пациентов с гемолитической анемией, у новорожденных с немотивированной гипербилирубинемией, у больных с неуточненным гемолизом после спленэктомии с повышением ретикулоцитоза, а также у пациентов с отягощенным семейным анамнезом.

Диагностика

Диагностика дефицита пируваткиназы основана на анализе клинических данных и лабораторных исследований. В 2016 г. была создана Международная рабочая группа по дефициту пируваткиназы, состоящая из 24 экспертов из 20 центров (Европа, США, Азия). На встрече группы были изучены существующие проблемы диагностики в целях создания диагностических рекомендаций. Сложности диагностики заболевания на сегодняшний день связаны с проблемами малодоступности специфических методов диагностики, отсутствием у большей части пациентов отягощенной наследственности, регулярными заместительными трансфузиями, затрудняющими

диагностику, и отсутствием единого мнения о том, когда и как следует проводить диагностику дефицита пируваткиназы при наблюдении пациента с гемолитической анемией.

Лабораторная диагностика

У пациентов в общем анализе крови отмечается анемия от легкой до тяжелой степени тяжести (концентрация гемоглобина — 65–110 г/л), с анизоцитозом, пойкилоцитозом эритроцитов, ретикулоцитозом. В тяжелых случаях единичные эритробласты могут наблюдаться в мазке периферической крови как следствие неэффективного эритропоэза. В биохимическом анализе крови отмечаются характерные признаки гемолиза: снижение гаптоглобина, гипербилирубинемия (медиана около 60 мкмоль/л), при этом активность лактатдегидрогеназы, как правило, в норме. В литературе описаны случаи, когда при наличии у пациентов только не прямой гипербилирубинемии диагноз дефицита пируваткиназы устанавливался спустя несколько лет, кроме того, стойкое повышение не прямой фракции билирубина > 60 мкмоль/л указывает на необходимость исключения сопутствующего синдрома Жильбера [20].

У пациентов после脾эктомии по результатам ряда исследований отмечается нарастание ретикулоцитоза, иногда до 70 %, даже при уменьшении тяжести анемии [27, 34, 35]. Это связано с большей продолжительностью жизни ретикулоцитов после脾эктомии. В миелограмме часто обнаруживаются признаки дизэритропоэза, что приводит к ошибочному диагнозу врожденной дизэритропоэтической анемии. Осмотическая резистентность эритроцитов может быть как нормальной, так и измененной. Таким образом, этот метод исследования не является информативным.

При исследовании обмена железа даже у пациентов с однократными или редкими трансфузиями донорских эритроцитов может отмечаться повышение ферритина сыворотки, кроме того, наблюдается несоответствие между содержанием ферритина сыворотки и оценкой перегрузки железом по данным магнитно-резонансной томографии в режиме T2.

Активность фермента эритроцитов

Ферментативная активность пируваткиназы обычно определяется в лизатах эритроцитов с помощью спектрофотометрического анализа [8]. В этом анализе активность фермента рассчитывается исходя из скорости образования пирувата, связанного с окислением НАДН в реакции, опосредованной лактатдегидрогеназой. Уменьшение оптической плотности, которое происходит при окислении НАДН, измеряют с помощью спектрофотометра при 340 нм. [2] Время проведения исследования составляет 2–3 ч. При данном методе исследования ложные нормальные значения активности пируваткиназы эритроцитов могут быть следствием ретикулоцитоза (молодые циркулирующие эритроциты могут иметь нормальную или почти нормальную активность фермента);

примеси донорских эритроцитов у пациентов [15, 30]; неполного удаления тромбоцитов и лейкоцитов; компенсаторной экспрессии изофермента M279; наличия аномальных ферментов, которые, хотя и неэффективны *in vivo*, могут демонстрировать нормальную и даже повышенную активность *in vitro*.

Кроме того, ложноположительные результаты могут быть следствием плохих условий хранения образца (обязателен контрольный вариант, хранившийся в аналогичных условиях).

Важно отметить, что отсутствует четкая корреляция между тяжестью клинического фенотипа и снижением активности пируваткиназы в анализе *in vitro*: у пациентов с умеренно выраженными симптомами может быть значительно снижена активность пируваткиназы. Также снижение активности фермента было обнаружено у гетерозиготных носителей [8, 30]. Поэтому, даже если при тестировании выявляется низкая активность пируваткиназы, исследование гена *PKLR* эритроцитов настоятельно рекомендуется для подтверждения диагноза молекулярно-генетическим методом, особенно в случае планируемого оперативного вмешательства.

Другие биохимические тесты

В некоторых случаях истинного дефицита пируваткиназы неоднократного использования стандартного ферментативного анализа было недостаточно. Эти пациенты имели дисфункциональные варианты термолабильных ферментов, которые обнаруживались только с помощью теста термостабильности (анализ активности пируваткиназы, выполненный после 1 ч инкубации при 53 °C). Поэтому выполнение дополнительных биохимических исследований, отличных от анализа активности пируваткиназы, может быть полезным для выявления метаболического блока на стадии пируваткиназной реакции или выявления измененных биохимических свойств. Такие тесты включают в себя обнаружение повышенного содержания гликолитических промежуточных соединений в восходящем направлении (2-фосфоглицерат, 3-фосфоглицерат и 2,3-бисфосфоглицерат), тест термостабильности пируваткиназы [28], анализ активности пируваткиназы, выполняемый при низкой концентрации субстрата. Эти методы, подробно описанные Международным комитетом по стандартизации в гематологии, в настоящее время редко выполняются в лабораторной практике, но могут способствовать установлению диагноза в конкретных случаях.

Генетическое тестирование

Генетическое тестирование имеет ряд преимуществ по сравнению с биохимическим исследованием: меньший объем крови для исследования, возможность проведения исследования через короткий интервал после гемотрансфузии, использование в качестве пренатальной диагностики, возможность более длительной транспортировки образца в заданных темпе-

ратурных условиях [30]. Однако не все из обнаруженных мутаций могут быть сразу классифицированы как патогенные, даже после анализа программами прогнозирования, без подтверждения функциональными тестами, сопоставления с клинической картиной. В исследованиях А. Zanella et al. были описаны пациенты с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями гена *PKLR*, имеющие нормальную активность пируваткиназы [36].

Таким образом, «золотым стандартом» для постановки диагноза является одновременное исследование активности фермента и генетическое тестирование. В настоящее время признаны 2 подхода: большинство референсных центров проводят скрининг дефицита пируваткиназы путем измерения ферментативной активности и подтверждают диагноз с помощью анализа последовательности гена *PKLR*. Несколько центров сначала проводят секвенирование следующего поколения гена *PKLR*, а затем подтверждают диагноз по ферментативной активности пируваткиназы, если обнаружена новая мутация. В некоторых случаях в качестве дополнительного метода исследования используют метод MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, мультиплексное усиление зондирования, зависящее от лигирования).

Благодаря точному диагнозу для семей пациентов становится возможным проведение пренатальной диагностики и семейный скрининг [37].

Заключение

В связи с отсутствием специфических признаков дефицита пируваткиназы при стандартных лабораторных исследованиях и распространенностью заболевания, необходимо включать его в круг дифференциальной диагностики для пациентов с хроническими гемолитическими анемиями, особенно, если ранее были исключены аутоиммунный характер гемолиза, мембранопатии эритроцитов, а также гемоглобинопатии. Учитывая сложность диагностики, установление диагноза дефицита пируваткиназы является последним этапом диагностического обследования, основанного не только на лабораторных исследованиях, но и на анализе истории болезни пациента и его семьи и клиническом обследовании, которое в конечном счете зависит от демонстрации сниженной активности фермента и/или выявления причинных мутаций в гене *PKLR*. В связи со сложностью диагностики из-за многообразия генотипов и отсутствия четкой корреляции с фенотипами продолжаются исследования в целях выработки ее оптимального алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Quintana-Bustamante O., Fañanas-Baquero S., Orman I., Torres R., Duchateau P., Poirot L., Gouble A., Bueren J.A., Segovia J.C. Gene editing of *PKLR* gene in human hematopoietic progenitors through 5' and 3' UTR modified TALEN mRNA. *PLoS One* 2019;14(10):e0223775. doi: 10.1371/journal.pone.0223775.
- Bianchi P., Fermo E., Glader B., Kanno H., Agarwal A., Barcellini W., Eber S., Hoyer J.D., Kuter D.J., Maia T.M., Mañu-Pereira M.D.M., Kalfa T.A., Pissard S., Segovia J.C., van Beers E., Gallagher P.G., Rees D.C., van Wijk R.; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol* 2019;94(1):149–61. doi: 10.1002/ajh.25325.
- Grace R.F., Cohen J., Egan S., Wells T., Witherspoon B., Ryan A., Salek S.S., Bodie S., Klaassen R.J. The burden of disease in pyruvate kinase deficiency: Patients' perception of the impact on health-related quality of life. *Eur J Haematol* 2018;101(6):758–65. doi: 10.1111/ejh.13128.
- Yang H., Merica E., Chen Y., Cohen M., Goldwater R., Kosinski P.A., Kung C., Yuan Z.J., Silverman L., Goldwasser M., Silver B.A., Agresta S., Barbier A.J. Phase I Single- and Multiple-Ascending-Dose Randomized Studies of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AG-348, a First-in-Class Allosteric Activator of Pyruvate Kinase R, in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8(2):246–59. doi: 10.1002/cpdd.604.
- Salek M.S., Ionova T., Johns J.R., Oliva E.N. Appraisal of patient-reported outcome measures in analogous diseases and recommendations for use in phase II and III clinical trials of pyruvate kinase deficiency. *Qual Life Res* 2019;28(2):399–410. doi: 10.1007/s11136-018-2025-y.
- Chartier M.E., Hart L., Paganelli M., Ahmed N., Bilodeau M., Alvarez F. Successful Liver Transplants for Liver Failure Associated With Pyruvate Kinase Deficiency. *Pediatrics* 2018;141(Suppl 5):S385–9. doi: 10.1542/peds.2016-3896.
- He Y., Luo J., Lei Y., Jia S., Liao N. A novel *PKLR* gene mutation identified using advanced molecular techniques. *Pediatr Transplant* 2018;22(2). doi: 10.1111/ptr.13143.
- Grace R.F., Mark Layton D., Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol* 2019;184(5):721–34. doi: 10.1111/bjh.15758.
- van Beers E.J., van Straaten S., Morton D.H., Barcellini W., Eber S.W., Glader B., Yaish H.M., Chonat S., Kwiatkowski J.L., Rothman J.A., Sharma M., Neufeld E.J., Sheth S., Despotovic J.M., Kollmar N., Pospíšilová D., Knoll C.M., Kuo K., Pastore Y.D., Thompson A.A., Newburger P.E., Ravindranath Y., Wang W.C., Wlodarski M.W., Wang H., Holzhauer S., Breakey V.R., Verhovsek M., Kunz J., McNaull M.A., Rose M.J., Bradeen H.A., Addonizio K., Li A., Al-Sayegh H., London W.B., Grace R.F. Prevalence and management of iron overload in pyruvate kinase deficiency: report from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Haematologica* 2019;104(2):e51–3. doi: 10.3324/haematol.2018.196295.
- Grace R.F., Glader B. Red Blood Cell Enzyme Disorders. *Pediatr Clin North Am* 2018;65(3):579–95. doi: 10.1016/j.pcl.2018.02.005.
- Montllor L., Mañu-Pereira M.D., Llaudet-Planas E., Gómez Ramírez P., Sevilla Navarro J., Vives-Corróns J.L. Red cell pyruvate kinase deficiency in Spain: A study of 15 cases. *Med Clin (Barc)* 2017;148(1):23–7. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.004.
- Canu G., De Bonis M., Minucci A., Capoluongo E. Red blood cell PK deficiency: An update of PK-LR gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis* 2016;57:100–9. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.12.009.
- Mañu-Pereira M.M., Gonzalez-Roca E., van Solinge W.W., Llaudet-Planas E., Sevilla J., Montllor L., Mensa-Vilaro A., Ploos van Amstel H.K., van Wijk R., Vives-Corróns J. Pyruvate kinase deficiency and severe congenital hemolytic anemia in a double heterozygous patient with paternal transmission of an early germ-line *de novo* mutation. *Am J Hematol* 2015;90(12):e217–9. doi: 10.1002/ajh.24178.
- van Zwieten R., van Oirschot B.A., Veldthuis M., Dobbe J.G., Streekstra G.J., van Solinge W.W., Schutgens R.E., van Wijk R. Partial

- pyruvate kinase deficiency aggravates the phenotypic expression of band 3 deficiency in a family with hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 2015;90(3):e35–9. doi: 10.1002/ajh.23899.
15. Grace R.F., Zanella A., Neufeld E.J., Morton D.H., Eber S., Yaish H., Glader B. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol* 2015;90(9):825–30. doi: 10.1002/ajh.24088.
 16. Ayi K., Min-Oo G., Serghides L., Crockett M., Kirby-Allen M., Qurt L., Gros P., Kain K.C. Pyruvate kinase deficiency and malaria. *N Engl J Med* 2008;358(17):1805–10. doi: 10.1056/NEJMoa072464.
 17. Garate Z., Quintana-Bustamante O., Crane A.M., Olivier E., Poirot L., Galetto R., Kosinski P., Hill C., Kung C., Agirre X., Orman I., Cerrato L., Alberquilla O., Rodriguez-Fornes F., Fusaki N., Garcia-Sanchez F., Maia T.M., Ribeiro M.L., Sevilla J., Prosper F., Jin S., Mountford J., Guenechea G., Gouble A., Bueren J.A., Davis B.R., Segovia J.C. Generation of a High Number of Healthy Erythroid Cells from Gene-Edited Pyruvate Kinase Deficiency Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports* 2015;5(6):1053–66. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.10.002.
 18. Jaouani M., Manco L., Kalai M., Chaouch L., Douzi K., Silva A., Macedo S., Darragi I., Boudriga I., Chaouachi D., Fitouri Z., Van Wijk R., Ribeiro M.L., Abbas S. Molecular basis of pyruvate kinase deficiency among Tunisians: description of new mutations affecting coding and noncoding regions in the *PKLR* gene. *Int J Lab Hematol* 2017;39(2):223–31. doi: 10.1111/ijlh.12610.
 19. Unal S., Gumruk F. Molecular Analyses of Pyruvate Kinase Deficient Turkish Patients from a Single Center. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(5):354–61. doi: 10.3109/08880018.2015.1010671.
 20. Aydin Köker S., Oymak Y., Bianchi P., Gözmen S., Karapinar T.H., Fermo E., Vergin R.C. A New Variant of *PKLR* Gene Associated With Mild Hemolysis may be Responsible for the Misdiagnosis in Pyruvate Kinase Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(1):e1–2. doi: 10.1097/MPH.0000000000001254.
 21. Klei T.R.L., Kheradmand Kia S., Veldthuis M., Beuger B.M., Geissler J., Dehbozorgian J., Karimi M., van Bruggen R., van Zwieten R. Residual pyruvate kinase activity in *PKLR*-deficient erythroid precursors of a patient suffering from severe haemolytic anaemia. *Eur J Haematol* 2017;98(6):584–9. doi: 10.1111/ejh.12874.
 22. Miwa S., Nakashima K., Ariyoshi K., Shinohara K., Oda E. Four new pyruvate kinase (PK) variants and a classical PK deficiency. *Br J Haematol* 1975;29:157–69. doi: 10.1111/j.1365-2141.1975.tb01809.x.
 23. Svidnicki M.C.C.M., Santos A., Fernandez J.A.A., Yokoyama A.P.H., Magalhães I.Q., Pinheiro V.R.P., Brandalise S.R., Silveira P.A.A., Costa F.F., Saad S.T.O. Novel mutations associated with pyruvate kinase deficiency in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2018;40(1):5–11. doi: 10.1016/j.bjhh.2017.08.007.
 24. Christensen R.D., Yaish H.M., Nussenzweig R.H., Agarwal A.M. Siblings with severe pyruvate kinase deficiency and a complex genotype. *Am J Med Genet A* 2016;170(9):2449–52. doi: 10.1002/ajmg.a.37828.
 25. Bagla S., Bhambhani K., Gadgeel M., Buck S., Jin J.P., Ravindranath Y. Compound heterozygosity in *PKLR* gene for a previously unrecognized intronic polymorphism and a rare missense mutation as a novel cause of severe pyruvate kinase deficiency. *Haematologica* 2019;104(9):e428–31. doi: 10.3324/haematol.2018.214692.
 26. Shefer Averbuch N., Steinberg-Shemer O., Dgany O., Krasnov T., Noy-Lotan S., Yacobovich J., Kuperman A.A., Kattamis A., Ben Barak A., Roth-Jelinek B., Chubar E., Shabad E., Dufort G., Ellis M., Wolach O., Pazgal I., Abu Quider A., Miskin H., Tamary H. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. *Eur J Haematol* 2018;101(3):297–304. doi: 10.1111/ejh.13097.
 27. Grace R.F., Bianchi P., van Beers E.J., Eber S.W., Glader B., Yaish H.M., Despotovic J.M., Rothman J.A., Sharma M., McNaull M.M., Fermo E., Lezon-Geyda K., Morton D.H., Neufeld E.J., Chonat S., Kollmar N., Knoll C.M., Kuo K., Kwiatkowski J.L., Pospíšilová D., Pastore Y.D., Thompson A.A., Newburger P.E., Ravindranath Y., Wang W.C., Wlodarski M.W., Wang H., Holzhauer S., Breakey V.R., Kunz J., Sheth S., Rose M.J., Bradeen H.A., Neu N., Guo D., Al-Sayegh H., London W.B., Gallagher P.G., Zanella A., Barcellini W. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood* 2018;131(20):2183–92. doi: 10.1182/blood-2017-10-810796.
 28. Aksu T., Yarali N., Fermo E., Marcello A., Hacisalihoglu Ş., Bianchi P., Özbek N.Y. A Case With Pyruvate Kinase Deficiency Remarkably Sensitive to Heat. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(7):e458–60. doi: 10.1097/MPH.0000000000001073.
 29. Pereira J., Bento C., Manco L., Gonzalez A., Vagace J., Ribeiro M.L. Congenital dyserythropoietic anemia associated to a GATA1 mutation aggravated by pyruvate kinase deficiency. *Ann Hematol* 2016;95(9):1551–3. doi: 10.1007/s00277-016-2720-0.
 30. Gallagher P.G., Glader B. Diagnosis of Pyruvate Kinase Deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(5):771–2. doi: 10.1002/pbc.25922.
 31. Grace R.F., Rose C., Layton D.M., Galactéros F., Barcellini W., Morton D.H., van Beers E.J., Yaish H., Ravindranath Y., Kuo K.H.M., Sheth S., Kwiatkowski J.L., Barbier A.J., Bodie S., Silver B., Hua L., Kung C., Hawkins P., Jouvin M.H., Bowden C., Glader B. Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med* 2019;381(10):933–44. doi: 10.1056/NEJMoa1902678.
 32. Olivier F., Wieckowska A., Piedboeuf B., Alvarez F. Cholestasis and Hepatic Failure in a Neonate: A Case Report of Severe Pyruvate Kinase Deficiency. *Pediatrics* 2015;136(5):e1366–8. doi: 10.1542/peds.2015-0834.
 33. Shaikh H., Bakalov V., Shaikh S., Amjad A. Paravertebral Mass and Diffuse Lymphadenopathy in a Patient with Pyruvate Kinase Deficiency: Malignancy or Alternative Etiology? *Cureus* 2019;11(6):e4849. doi: 10.7759/cureus.4849.
 34. Nathan D.G., Oski F.A., Miller D.R., Gardner F.H. Life-span and organ sequestration of the red cells in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 1968;278(2):73–81. doi: 10.1056/NEJM19680112780203.
 35. Zanella A., Fermo E., Bianchi P., Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. *Br J Haematol* 2005;130(1):11–25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05527.x.
 36. Zanella A., Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13(1):57–81. doi: 10.1053/beh.1999.0057.
 37. Kedar P.S., Harigae H., Ito E., Muramatsu H., Kojima S., Okuno Y., Fujiwara T., Dongerdiye R., Warang P.P., Madkaikar M.R. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. *Int J Hematol* 2019;110(5):618–26. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2020. Принята в печать: 09.04.2020.
 Article was received by the editorial staff: 10.03.2020. Accepted for publication: 09.04.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-94-111>

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики

Е.Б. Мачнева^{1,2}, В.Ю. Панарина¹, Т.З. Алиев¹, Д.В. Шевцов¹, А.М. Сулейманова¹, В.В. Константинова², А.Е. Буря², Н.Г. Степанян¹, Ю.В. Скворцова³, Н.В. Сидорова¹, Е.А. Османов¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии многих тяжелых заболеваний. Метод постоянно совершенствуется, однако по-прежнему остается высоким число осложнений ТГСК, среди которых одним из наиболее тяжелых является хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Хроническая РТПХ является иммунопатологическим процессом и проявляется мультисистемным поражением с нарушением функции органов. В настоящее время большого прогресса достигло изучение деталей патогенеза этой патологии, однако остается еще много неизвестных аспектов, прояснение которых могло бы улучшить возможности терапии хронической РТПХ. В статье представлены основные характеристики хронической РТПХ, факторы риска ее развития, классификация, клинические проявления, современные представления о ее патогенезе, стандартные и альтернативные методы терапии, перспективы изучения новых терапевтических стратегий. На клиническом примере продемонстрированы основные проблемы профилактики и лечения хронической РТПХ у детей, с которыми сталкиваются в своей практической работе врачи трансплантологических центров.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунная реконституция, иммунная система, иммуносупрессивная терапия, хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Константинова В.В., Буря А.Е., Степанян Н.Г., Скворцова Ю.В., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):94–111.

Chronic “graft versus host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice

E.B. Machneva^{1,2}, V.Yu. Panarina¹, T.Z. Aliev¹, D.V. Shevtsov¹, A.M. Suleymanova¹, V.V. Konstantinova², A.E. Burya², N.G. Stepanyan¹, Yu.V. Skvortsova³, N.V. Sidorova¹, E.A. Osmanov¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

²Russian Children’s Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment for different spectrum of diseases. This type of treatment is constantly improving, but HSCT remains a risky procedure with various possible complications, the main is – chronic “graft versus host” disease (cGVHD). cGVHD is immune dysregulation, and characterized by a variety of clinical manifestations that reflect the multiple underlying pathophysiology mechanisms. The study of cGVHD has now made great progress, but there’s still a lot of questions. General characteristics, risk-factors of development, clinical manifestations, pathogenesis of cGVHD will be discussed in this article. Clinical case presented in this article explains usage of basic and novel agents for cGVHD treatment, prevention criterions for treatment of cGVHD in children.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, immune reconstitution, immune system, immunosuppressive therapy, chronic “graft versus host” disease

For citation: Machneva E.B., Panarina V.Yu., Aliev T.Z., Shevtsov D.V., Suleymanova A.M., Konstantinova V.V., Burya A.E., Stepanyan N.G., Skvortsova Yu.V., Sidorova N.V., Osmanov E.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Chronic “graft versus host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):94–111.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

В.Ю. Панарина: клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

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

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

В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nara19922@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Ю.В. Скворцова: д.м.н., заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Е.А. Османов, д.м.н., профессор, заведующий отделом гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 89031538878@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

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

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

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

V.Yu. Panarina: Clinical Resident of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

T.Z. Aliyev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

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

V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Yu.V. Skvortsova: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

E.A. Osmanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; e-mail: 89031538878@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of 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>

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 the 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

Е.Б. Мачнева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 В.Ю. Панарина: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы
 Т.З. Алиев, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая
 В.В. Константинова, А.Е. Буря, Н.Г. Степанян: анализ научного материала, описание клинического случая
 Ю.В. Скворцова: анализ научного материала, научное редактирование статьи
 Н.В. Сидорова: анализ научного материала, описание клинического случая, литературное редактирование статьи
 К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
 Е.А. Османов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.B. Machneva: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume
V.Yu. Panarina: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references
T.Z. Aliev, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, description of the clinical case
V.V. Konstantinova, A.E. Burya, N.G. Stepanyan: analysis of scientific material, description of the clinical case
Yu.V. Skvortsova: analysis of scientific material, scientific edition of the article
N.V. Sidorova: analysis of scientific material, description of the clinical case, literary editing of the article
K.I. Kirgizov: selection of topics for publication, design of the article, scientific edition of the article
E.A. Osmanov, 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

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии широкого ряда тяжелых заболеваний, который, несмотря на научные и практические достижения в данной области, сопряжен с высоким числом осложнений [1]. Помимо токсических, инфекционных и ранних иммунных осложнений, рецидив основного заболевания и развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаются основными препятствиями для улучшения результатов аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Так, хроническая РТПХ остается основной причиной смертности, не связанной с рецидивом, у пациентов, находящихся под наблюдением более 2 лет после ТГСК [2]. При этом, хотя современные методы профилактики и лечения позволили достичь снижения частоты развития острой РТПХ, снизить частоту хронической РТПХ практически не удается [3–5].

В настоящее время различают 4 категории РТПХ [6, 7]:

- классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации;
- персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – симптомы острой РТПХ без отличительных признаков хронической в течение 100 дней и более после трансплантации (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);
- «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (манифестация и той и другой);
- хроническая РТПХ.

РТПХ представляет собой сложный иммунопатологический процесс и является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений

после алло-ТГСК. При этом острая РТПХ является в первую очередь аллоиммунным процессом, имеет характерные клинические признаки, как правило, встречающиеся на ранних сроках после ТГСК. Хроническая же РТПХ – осложнение более позднего периода, представляющее собой, согласно основной гипотезе, мультисистемное алло/аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов [7].

Патогенез и биология хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Хроническая РТПХ является результатом иммунного дисбаланса, в результате которого происходит чрезмерная активация иммунных эффекторных механизмов, которые вызывают воспаление и манифестацию клинических проявлений, в сочетании с неадекватно низкой активностью тормозных (регуляторных) механизмов, которые могут поддерживать иммунную толерантность [2].

Возможны 2 пути развития иммунологического «сценария» после алло-ТГСК (рис. 1) [2]:

- нормальное восстановление иммунитета, которое включает восстановление противoinфекционной защиты, восстановление расширенного репертуара Т- и В-клеток, а также развитие функциональной иммунной толерантности с сохранением реакции «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ);
- иммунная дисрегуляция и аллореактивность, которые ведут к развитию РТПХ.

На реализацию того или иного пути влияет ряд факторов, среди которых наиболее изученными являются: интенсивность режима кондиционирования, тип донора, основное заболевание реципиента, источник ГСК, HLA-совместимость донора и реципиента,

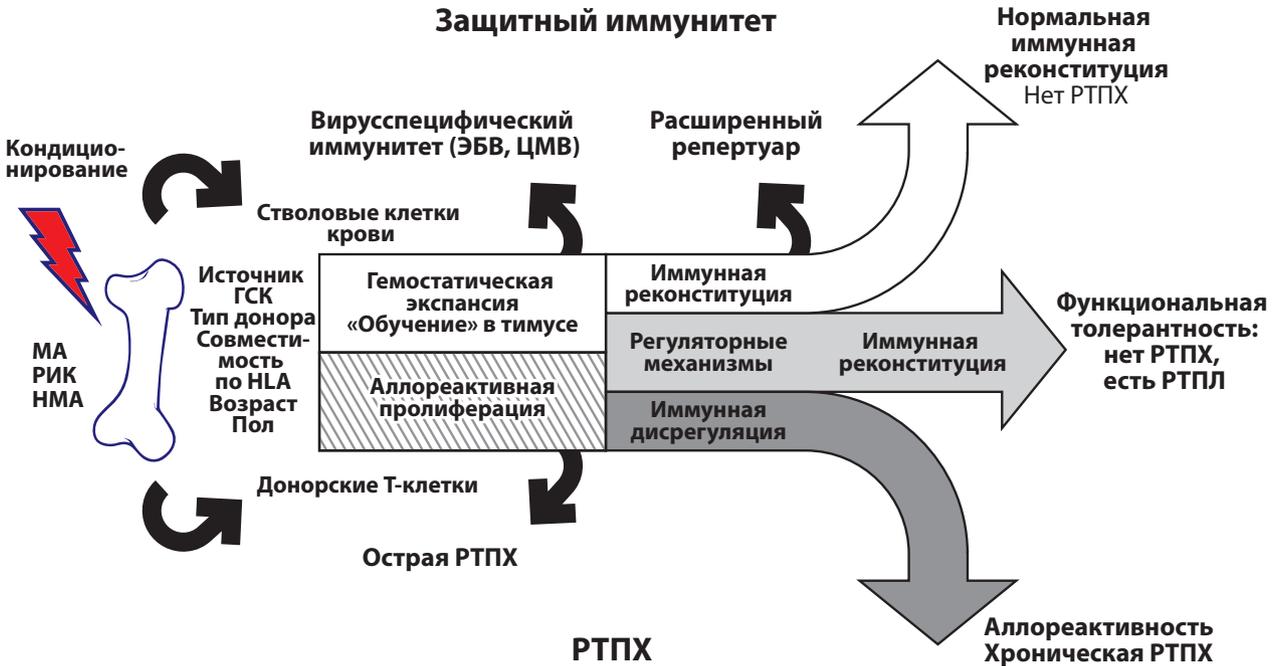


Рис. 1. Пути к функциональной толерантности или хронической РТПХ (адаптировано из [2]). МА – миелоаблативный режим кондиционирования, РИК – режим кондиционирования сниженной интенсивности, НМА – немиелоаблативный режим кондиционирования, ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, ЭБВ – вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ – цитомегаловирус

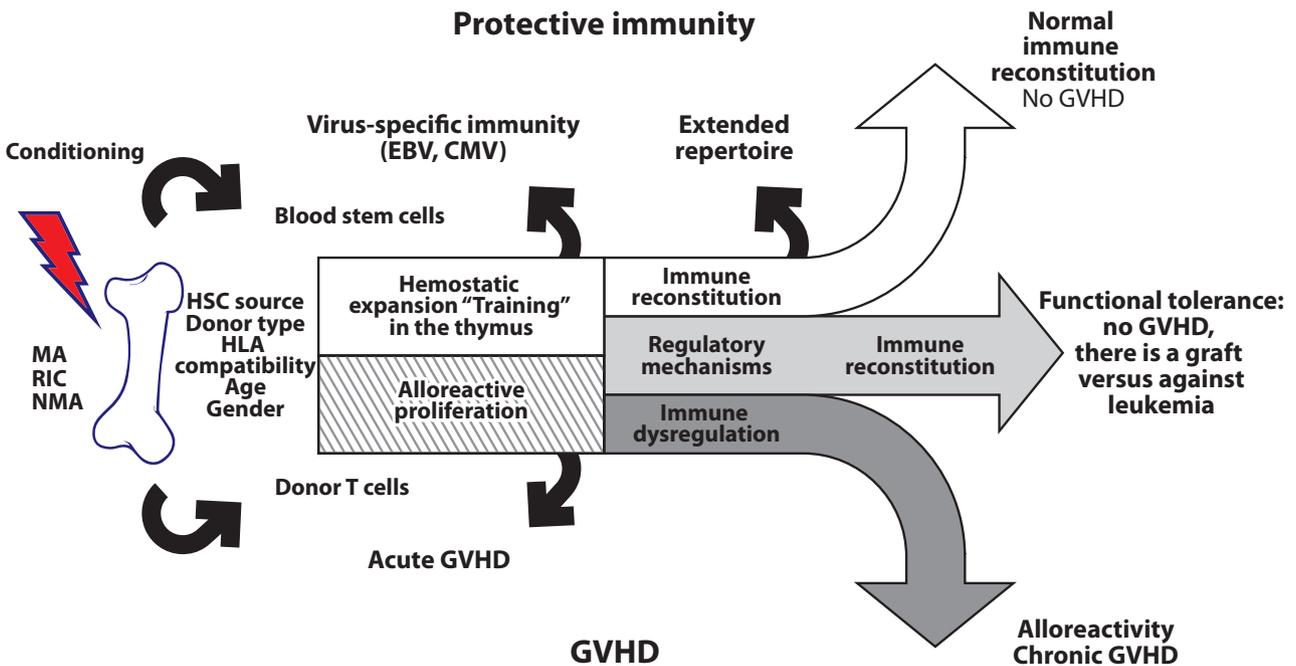


Рис. 1. Pathways to functional tolerance or chronic GVHD (adapted from [2]). МА – myeloablative conditioning, RIC – reduced intensity conditioning, NMA – nonmyeloablative conditioning, HSC – hematopoietic stem cells, EBV – Epstein–Barr virus, CMV – cytomegalovirus

их возраст и пол, количество зрелых донорских лимфоцитов в трансплантате и тех лимфоцитов, которые генерируются из донорских стволовых клеток и образуются в тимусе реципиента, манипуляции с трансплантатом, деплеция Т-клеток *in vivo* алемтузумабом, антитимоцитарными антителами, использование посттрансплантационного циклофосамида, ЦМВ- и ЭБВ-инфекции, эффективность ранних и поздних

регуляторных механизмов, иммуносупрессивная терапия и ее отмена [1, 2, 5, 7, 8].

Условно можно представить процесс начала и развития хронической РТПХ в виде трехфазной модели (рис. 2), которая включает в себя: раннее повреждение и воспаление тканей (фаза 1), хроническое воспаление и нарушение регуляции иммунитета (фаза 2) и aberrantную репарацию тканей, часто с фиброзом (фаза 3) [2].

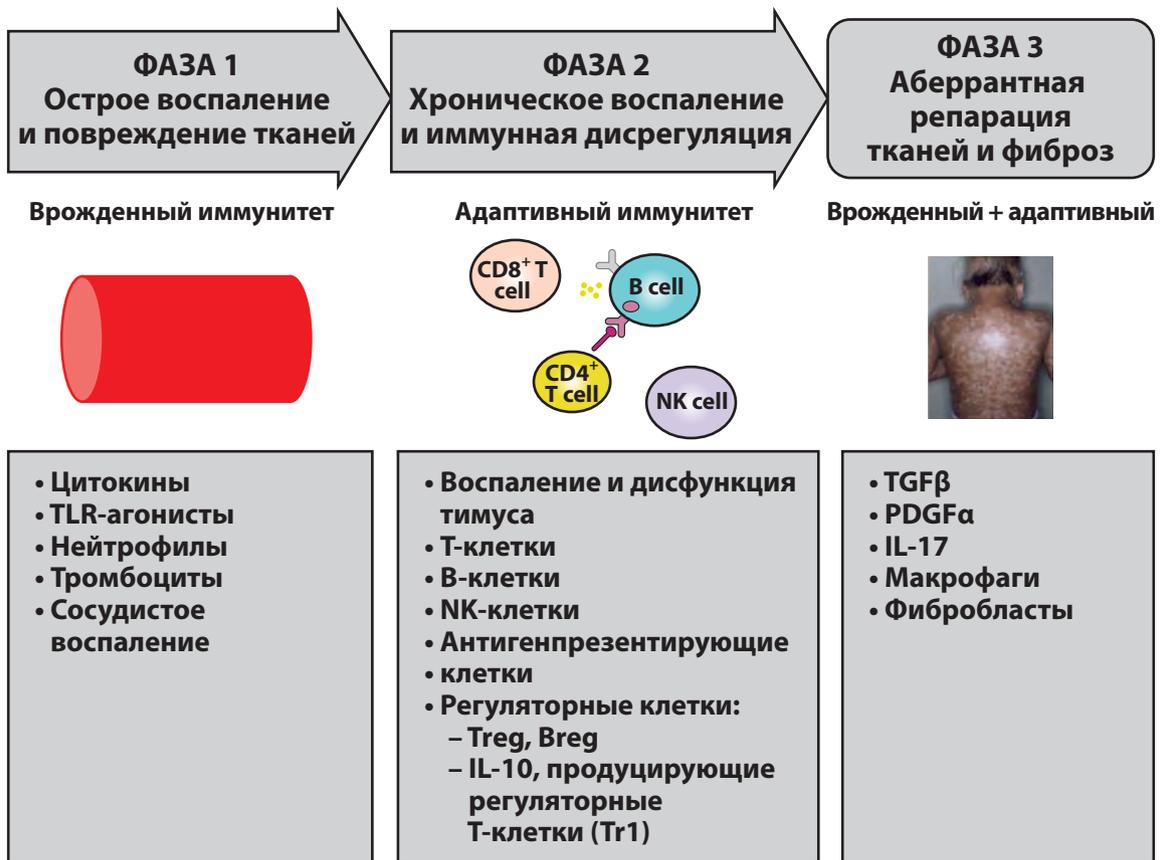


Рис. 2. Биологические фазы хронической РТПХ (адаптировано из [2]). TLR (toll-like receptor) – толл-подобный рецептор, NK cells (natural killer cells) – естественные киллеры, Treg – регуляторные Т-клетки, Breg – регуляторные В-клетки, IL (interleukin) – интерлейкин, TGFβ (transforming growth factor beta) – трансформирующий ростовой фактор бета, PDGFα (platelet-derived growth factor alpha) – фактор роста тромбоцитов альфа

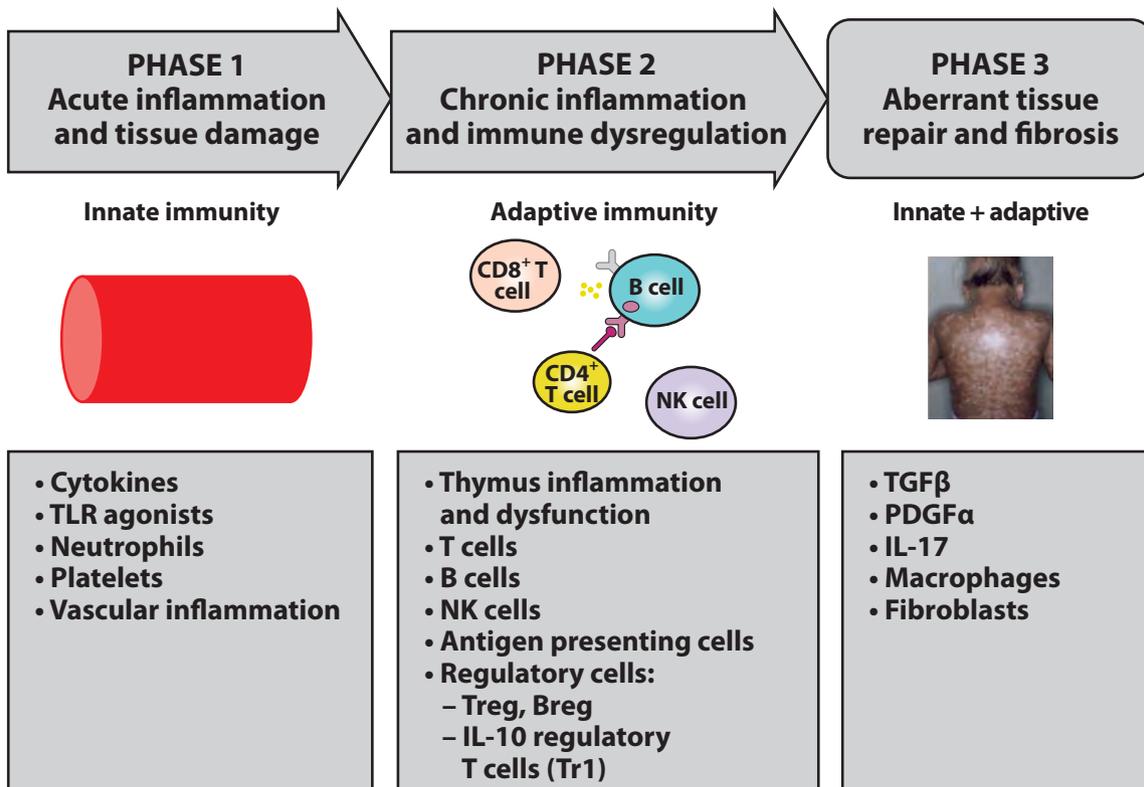


Fig. 2. Biologic phases of chronic GVHD (adapted from [2]). TLR – toll-like receptor, NK cells – natural killer cells, Treg – regulatory T-cells, Breg – regulatory B-cells, IL – interleukin; TGFβ – transforming growth factor beta, PDGFα – platelet-derived growth factor alpha

В первой фазе многочисленные растворимые воспалительные белки, в том числе цитокины и агонисты TLR, высвобождаются в результате воздействия цитотоксических агентов (химиотерапии), инфекций и острой РТПХ. Вместе с клеточными компонентами врожденной иммунной системы эти воспалительные агенты приводят к диффузному неспецифическому повреждению тканей и эндотелия сосудов. Повреждение эндотелиальных клеток облегчает миграцию донорских иммунных клеток во вторичные лимфоидные органы (селезенку и лимфатические узлы), а затем в ткани-мишени для развития РТПХ. Вторая фаза характеризуется активацией популяций эффекторных клеток в адаптивной иммунной системе: Т-клеток, В-клеток, антиген-презентирующих и NK-клеток. Одновременно происходит компенсаторное ингибирование регуляторных популяций клеток: Tregs, Vregs, NKregs и, возможно, клеток Tg1. Ответ, по-видимому, является как антигенспецифичным (основные и минорные антигены HLA-системы), так и не антиген-специфичным. Повреждение и дисфункция тимуса, возникшие во время 1-й и 2-й фаз, оказывают негативное влияние на формирование толерантности. В 3-й фазе происходит распространение повреждения тканей нерегулируемой популяцией донорских лимфоцитов в сочетании с aberrantными механизмами репарации, что создает основу для высвобождения профиброзных медиаторов, ведущих к активации макрофагов и фибробластов, отложению коллагена, фиброзу и необратимой дисфункции органов. Обычно данные фазы последовательно переходят одна в другую, однако фаза 1 может часто переходить как в фазу 2, так и в фазу 3, а иногда только в фазу 2 без фазы 3 [2].

Изучение патофизиологии хронической РТПХ в настоящее время продолжается, новые данные о клеточных и молекулярных механизмах развития этой патологии могут открыть новые перспективы для ее терапии благодаря идентификации точек приложения, в том числе для таргетной терапии. В целом профилактические и терапевтические стратегии должны быть сосредоточены на специфической деплеции или функциональном ингибировании зрелых аллореактивных Т-клеток в трансплантате, сохранении или восстановлении функции тимуса и количества функциональных Treg, механизмах нерегулируемого воспаления и aberrantной репарации, которые приводят к фиброзу [2].

Более углубленный анализ биологии РТПХ показал, что в дисфункции иммунных клеток во всех фазах развития хронической РТПХ участвует множество клеточных и молекулярных медиаторов. При этом существуют как одинаковые, так и абсолютно различные механизмы для острой и хронической РТПХ. Как наивные Т-клетки (naïve T-cells, Tn), так и их предшественники (ГСК, клетки-предшественники лимфопоэза (КПЛ)), содержащиеся в трансплантате, вносят вклад в патогенез хронической РТПХ. Зрелые

донорские Т-клетки в трансплантате способствуют повреждению тимуса, что приводит к нарушению иммунной реконституции. Дисфункция тимуса приводит к пролиферации аутореактивных и аллореактивных Т-клеток (Т-allo), дифференцировавшихся по линии Th17/Tc17. Функция дендритных клеток (DC) нарушается во время острой РТПХ, ограничивается их способность стимулировать пролиферацию Tregs. IL-21, продуцируемый Т-фолликулярными хелперными клетками (Т-follicular helper cell, TFH), вместе с повышенными уровнями В-клеточного фактора активации (В-cell activating factor, BAFF) приводят к aberrantному образованию В-клеток и их пролиферации в герминативном центре (germinal center В-cells, GBC) лимфатического узла [9]. Полифункциональные клетки Th17/Tc17 мигрируют в органы-мишени, где секретируемый ими IL-17 может функционировать как хемокин для неклассических моноцитов (Ly6Clo), заставляя их также мигрировать в ткани. Колонiestимулирующий фактор-1 (CSF-1), продуцируемый Th17/Tc17, способствует дифференцировке моноцитов Ly6Clo в тканевые резидентные макрофаги, которые поляризованы по отношению к фенотипу M2. Лимфоциты Th17/Tc17 продуцируют ряд провоспалительных цитокинов: GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колонiestимулирующий фактор), IL-22, IL-13 и IFN γ (интерферон гамма). Под действием этих факторов, а также синтезированных плазматическими клетками алло/аутоантител (могут связываться с Fc-рецепторами на макрофагах) макрофаги поляризуются и секретируют TGF β , который активирует фибробласты и выработку коллагена [9]. Схематично процесс дисфункции иммунных клеток и участвующие в нем клеточные и молекулярные медиаторы представлены на рис. 3.

Клиническая картина и классификация хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Поскольку хроническая РТПХ ведет к мультисистемному поражению различной степени тяжести, то и клиническая картина ее весьма вариабельна, может включать различные симптомокомплексы: дистрофию, хронический дерматит, алопецию, мукозит, лейкоплакии, возможны интерстициальный пневмонит и облитерирующий бронхолит, агрессивный гепатит с исходом в цирроз, стриктуры пищевода, хроническая диарея, синдром сухих глаз, миозит и тендинит, суставной синдром, эозинофилия, поражение сердца в виде увеличения массы миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, реже поражается центральная нервная система [10, 11].

В настоящее время оценка степени поражения органов проводится по шкале оценки хронической РТПХ, на основании которой определяют общую степень тяжести [6, 7]:

– хроническая РТПХ легкой степени тяжести – вовлечены 1–2 органа или локализации (кроме легких) без клинически значимого функционального

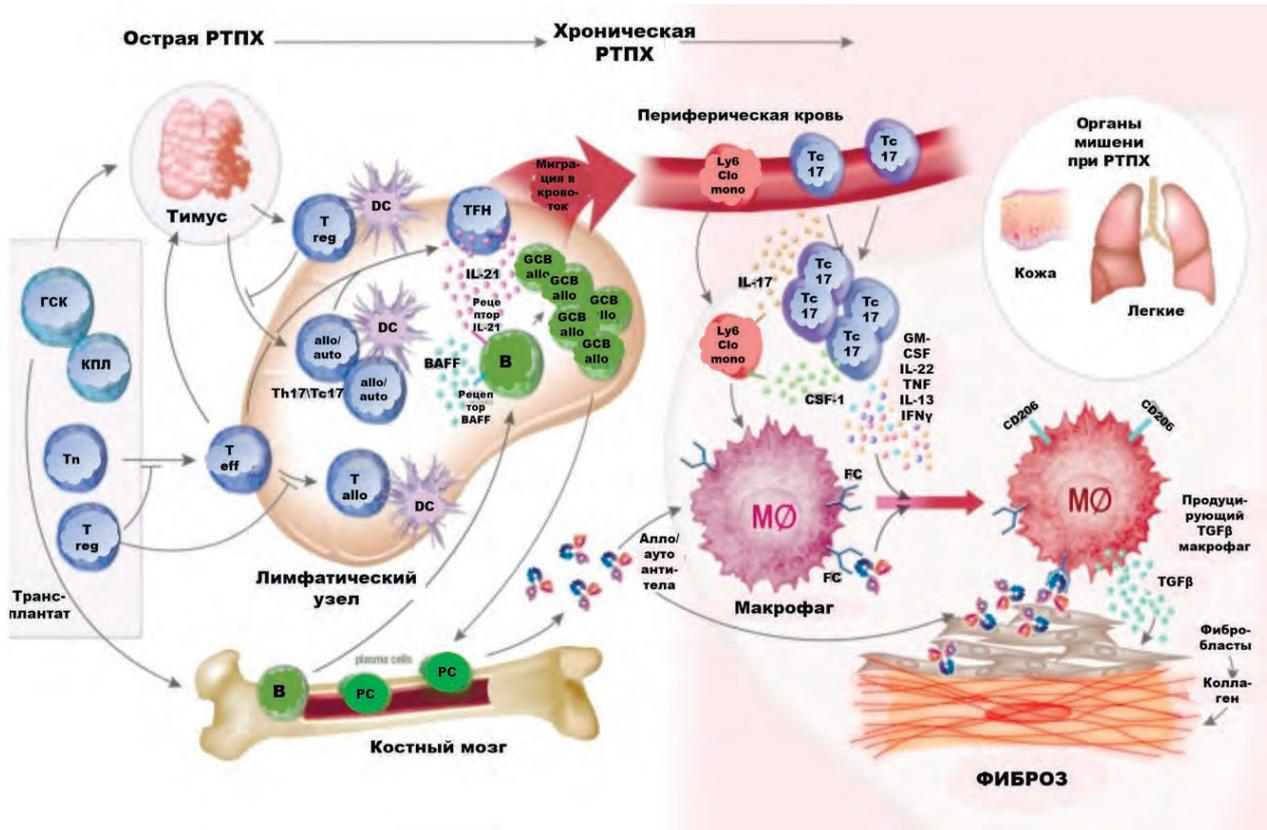


Рис. 3. Схематичное изображение механизмов действия клеточных и молекулярных медиаторов, участвующих в развитии острой и хронической РТПХ (адаптировано из [9])

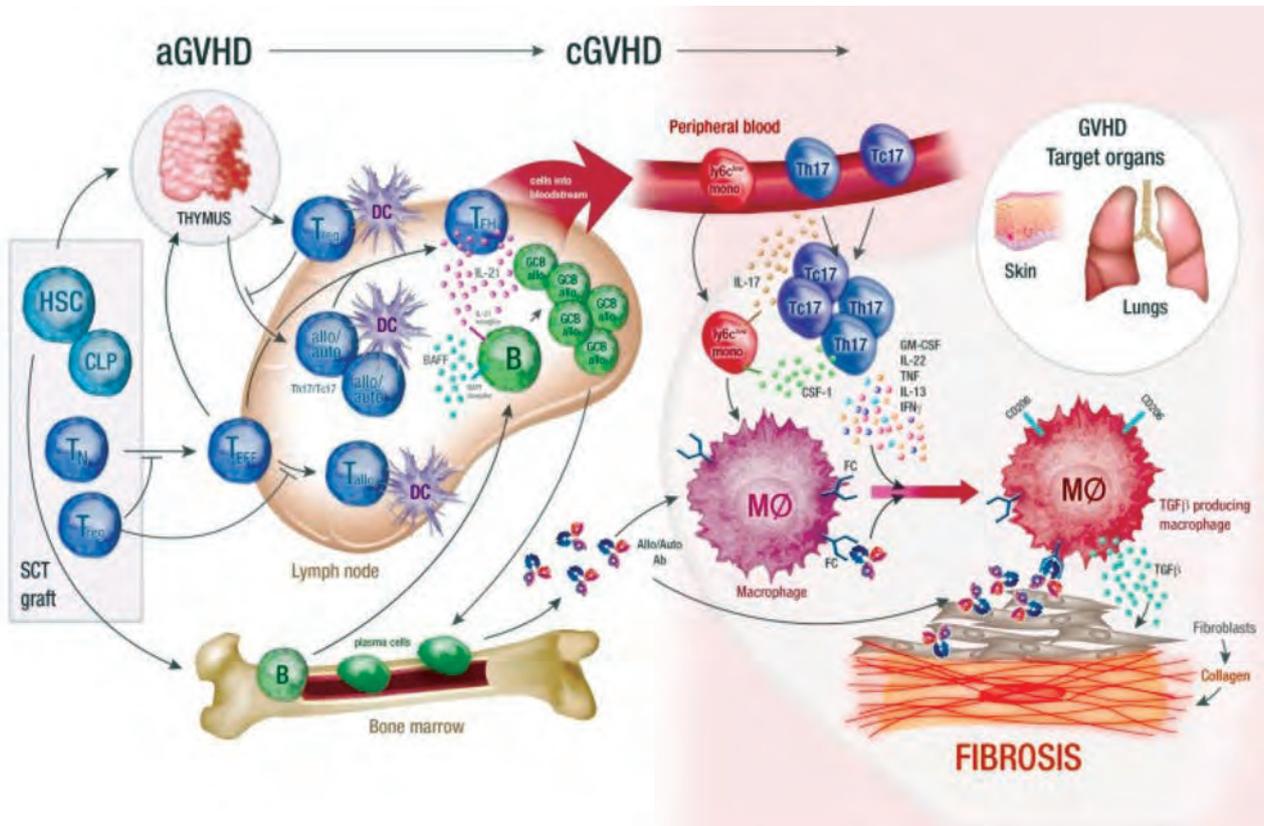


Fig. 3. Schematic overview of the cellular and molecular mediators, known and implicated, contributing to the continuum of acute GVHD and chronic GVHD pathology (adapted from [9])

нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах);

– хроническая РТПХ средней степени тяжести – по меньшей мере 1 орган или участок с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3 и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо имеется поражение легких (не более 1 балла);

– тяжелая хроническая РТПХ – имеется значительная дисфункция (3 балла в каждом органе) либо поражение легких (2 балла и более).

Кожа часто является основным органом-мишенью при хронической РТПХ. Клиническими симптомами поражения кожи, достаточными для постановки данного диагноза, являются наличие пойкилодермы, лихеноидов, склеротических изменений кожи, склерозированных лихеноидов. Отличительным симптомом, наблюдаемым при хронической РТПХ, но недостаточным для постановки диагноза, является наличие у пациента депигментации кожи. Общими кожными проявлениями для острой и хронической РТПХ являются эритема, макуло-папулезная сыпь, зуд [7].

Профилактика и лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Основные меры профилактики хронической РТПХ направлены на борьбу с агрессией донорских Т-клеток. Наилучшей мерой при этом является максимальная гистосовместимость донора и реципиента. Также применяется метод деплеции Т-клеток – удаление их из трансплантата (число Т-клеток не должно превышать 5×10^4 клеток/кг массы тела реципиента, что однако может повысить риск отторжения трансплантата), введение таких препаратов, как антицитотарный глобулин (АТГ) или моноклональных антител, различных иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций (ингибиторы кальциневрина, преднизолон, циклофосфамид на 3-й и 4-й дни после ТГСК). Блокада пролиферации Т-клеток достигается назначением метотрексата и микофенолата мофетила (ММФ). Учитывая вклад В-клеток в патогенез хронической РТПХ, эффективным методом профилактики представляется введение ритуксимаба. Методы профилактики определяются в каждом случае индивидуально в зависимости от характеристик донора и реципиента [5].

В обновленных рекомендациях экспертов ЕВМТ (European Society of Blood and Marrow Transplantation) [12] указано обоснование назначения в качестве профилактики РТПХ ингибиторов кальциневрина, ММФ, метотрексата (табл. 1).

Режим профилактики РТПХ при гаплоидентичных трансплантациях зависит от вида трансплантата. Т-клеточная деплеция трансплантата *ex vivo* обеспечивает эффективную профилактику РТПХ. При трансплантации неманипулированного кост-

ного мозга или клеток периферической крови необходима эффективная профилактика РТПХ *in vivo*, которая основана на высоких дозах АТГ в сочетании с назначением ММФ, циклоспорина А и метотрексата либо на введении высоких доз циклофосфамида на 3-й и 4-й дни после трансплантации и назначении циклоспорина А и ММФ на 5-й день [12].

Терапия хронической РТПХ представляет большую сложность, поскольку не до конца ясны пути патогенеза, а доступные на сегодняшний день терапевтические опции часто имеют ограничения как со стороны пациента (сопутствующая патология и осложнения), так и в связи с токсичностью и тяжелыми осложнениями самих методов лечения [7, 33].

Согласно рекомендациям ЕВМТ (табл. 2), 1-й линией терапии хронической РТПХ является назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Как и в случае острой РТПХ, отсутствуют данные, позволяющие сравнивать эффективность различных вариантов терапии 2-й линии при стероидрезистентной хронической РТПХ, а косвенные сравнения невозможны. Следовательно, стандарта терапии 2-й линии при хронической РТПХ не существует, а трансплантационные центры должны следовать своим региональным протоколам.

Оценка эффективности терапии хронической РТПХ – преимущественно клиническая, лабораторные методы имеют вспомогательное значение.

В настоящее время, благодаря подробному изучению мембранных рецепторов и клеточных сигнальных путей клеток иммунной системы, участвующих в механизмах развития хронической РТПХ, появилась возможность поиска новых точек приложения для потенциально эффективных методов терапии. В частности, таргетное воздействие на ряд цитокиновых рецепторов мембраны Т-клеток, а также на внутриклеточные сигнальные пути, в экспериментальных, а в некоторых случаях и в клинических условиях, представляется достаточно перспективным. На рис. 4 продемонстрирована упрощенная схема механизма действия нескольких иммуносупрессивных стратегий. Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А), ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих) и антиметаболиты (метотрексат, ММФ) достаточно давно используются в клинической практике, другие являются относительно новыми, но уже достаточно перспективными. Показано, например, что блокада киназ Aurora A, CDK2 (cyclin-dependent kinase 2, циклинзависимая киназа 2), MEK-1/2 (киназа MAPK/ERK), JAK1/2 (janus kinase 1/2, янус-киназа 1/2) при острой РТПХ снижает аллореактивную активацию Т-клеток [41].

Благодаря успехам в изучении патогенеза хронической РТПХ, новые терапевтические стратегии не только разрабатываются и апробируются на животных моделях, но уже внедряются в клиническую практику (рис. 5).

Таблица 1. Рекомендации по профилактике РТПХ
Table 1. Recommendations for the prophylaxis of GVHD

Рекомендации <i>Recommendations</i>	Комментарии <i>Comments</i>	Источник <i>Source</i>
Профилактика РТПХ у пациентов после алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора — назначение комбинации ингибитор кальциневрина + антиметаболит <i>GVHD prophylaxis in patients after allo-HSCT from a compatible related or unrelated donor — prescribing a combination of calcineurin inhibitor + antimetabolite</i>	В ряде исследований показано снижение частоты РТПХ при назначении метотрексата в сочетании с циклоспорином А по сравнению с монопрофилактикой циклоспорином А <i>A number of studies have shown a decrease in the frequency of GVHD with the administration of methotrexate in combination with cyclosporin A compared with monoprophylaxis of cyclosporin A</i>	[13–15]
Может быть назначен как такролимус, так и циклоспорин А после ТГСК от совместимого неродственного или родственного донора (выбор препарата производится на основе опыта каждого отдельного Центра) <i>Both tacrolimus and cyclosporin A can be prescribed after HSCT from a compatible unrelated or related donor (the choice of drug is based on the experience of each individual Center)</i>	Результаты и выживаемость, полученные в рандомизированных и нескольких ретроспективных исследованиях, аналогичны при использовании схемы такролимус + метотрексат по сравнению со схемой циклоспорин А + метотрексат <i>The results and survival obtained in randomized and several retrospective studies are similar when using the tacrolimus + methotrexate regimen compared to the cyclosporin A + methotrexate regimen</i>	[16–22]
Метотрексат является предпочтительным антиметаболитом для пациентов после алло-ТГСК с предшествующим МАК <i>Methotrexate is the preferred antimetabolite for patients after allo-HSCT with prior MA</i>	В метаанализах и ретроспективных исследованиях показаны сходная выживаемость и частота РТПХ II–IV степени при использовании схем метотрексат + ингибитор кальциневрина и ММФ + ингибитор кальциневрина, но более высокая распространенность РТПХ III–IV степени была зарегистрирована при использовании схемы с ММФ <i>Meta-analyzes and retrospective studies have shown similar survival and frequency of grade II–IV GVHD when using methotrexate + calcineurin inhibitor and MMF + calcineurin inhibitor, but a higher prevalence of grade III–IV GVHD was observed when using the MMF regimen</i>	[23–26]
ММФ может быть использован вместо метотрексата у пациентов, получивших МАК, в случае противопоказаний к метотрексату или в случае необходимости быстрого приживления трансплантата (например, при аспергиллезе) <i>Mycophenolate mofetil (MMF) can be used instead of methotrexate in patients who have received MA, in case of contraindications to methotrexate or in the case of the need for a quick transplant engraftment (for example, aspergillosis)</i>		
ММФ является рекомендуемым антиметаболитом для пациентов, получивших НМАК и РИК <i>MMF is the recommended antimetabolite for patients receiving NMA and RIC</i>	Обычная практика, основанная на первоначально разработанном протоколе, сравнительных доказательств эффективности ММФ и метотрексата после НМАК не существует <i>The usual practice, based on the originally developed protocol, there is no comparative evidence of the efficacy of MMF and methotrexate after NMA</i>	[13]
АТГ рекомендуется для профилактики РТПХ у пациентов после совместимой неродственной ТГСК <i>Anti-thymocytic globulin is recommended for the prevention of GVHD in patients after compatible unrelated HSCT</i>	Частота и тяжесть хронической РТПХ были ниже у пациентов после алло-ТГСК, получавших АТГ в составе режима кондиционирования <i>The frequency and severity of chronic GVHD was lower in patients after allo-HSCT who received anti-thymocytic globulin as part of the conditioning regimen</i>	[27–29]
АТГ также может быть рекомендован для профилактики РТПХ у пациентов после родственной совместимой трансплантации периферических ГСК, для пациентов с высоким риском развития РТПХ <i>Anti-thymocytic globulin can also be recommended for the prevention of GVHD in patients after a related compatible transplantation of peripheral HSC, for patients at high risk of developing GVHD</i>	Снижение частоты хронической РТПХ по результатам рандомизированных и ретроспективных исследований <i>Reducing the frequency of chronic GVHD according to the results of randomized and retrospective studies</i>	[29–32]

Представленная схема иллюстрирует как методы терапии, уже давно применяемые в стандартных схемах лечения хронической РТПХ (ингибиторы кальциневрина, ГКС, сиролимус, ММФ, метотрексат), так и вошедшие в практику врачей-трансплантологов недавно (ритуксимаб, мезенхимальные стволовые клетки, ингибиторы JAK), клинических исследований эффективности которых проведено еще не так много. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о хороших перспективах некоторых из этих методов. В частности, в исследовании V. Escamilla Gomez et al. (2019) были продемонстрированы результаты применения руксолитиниба у 79 пациентов с РТПХ. Показаны эффективность и безопасность применения руксолитиниба при РТПХ с общим ответом 69,5 %

и 57,1 % для рефрактерной острой РТПХ и хронической РТПХ соответственно у пациентов с предшествующим интенсивным лечением. Руксолитиниб может стать приемлемой альтернативой для лечения стероид-резистентных форм РТПХ как в отношении улучшения течения заболевания, так и в отношении возможности снижения дозы стероидов [43]. Также об успешном применении руксолитиниба при лечении хронической РТПХ сообщалось и в других публикациях [44, 45].

Несмотря на достаточно широкий спектр терапевтических опций для лечения хронической РТПХ, результаты ее терапии далеко не всегда успешны [1, 5]. Это связано с рядом проблем, ограничивающих возможности применения тех или иных куративных

Таблица 2. Рекомендации по терапии хронической РТПХ (начало)
Table 2. Recommendations for the treatment of chronic GVHD (beginning)

Рекомендации <i>Recommendations</i>	Комментарии <i>Comments</i>	Источник <i>Source</i>
Решение о старте терапии при манифестации хронической РТПХ основывается на типе ее проявлений, степени тяжести (рекомендуется терапия средней или тяжелой хронической РТПХ) и динамике прогрессирования в контексте других важных факторов (риск рецидива, химеризм и минимальная остаточная болезнь) <i>The decision to initiate therapy for the manifestation of chronic GVHD is based on the type of its manifestations, severity (moderate or severe chronic GVHD therapy is recommended), and progression dynamics in the context of other important factors (risk of relapse, chimerism, and minimal residual disease)</i>	Эта рекомендация основана на стандартной практике и мнении экспертов <i>This recommendation is based on standard practice and expert opinion</i>	
Первая линия терапии при манифестации хронической РТПХ – ГКС <i>The first line of therapy for the manifestation of chronic GVHD is glucocorticosteroids (GCs)</i>	В рандомизированных исследованиях не выявили клинически значимого преимущества добавления других препаратов (азатиоприн, талидомид, ММФ, гидроксихлорохин и циклоспорин А) к монотерапии преднизолоном для пациентов со стандартным риском при хронической РТПХ <i>In randomized trials, there was no clinically significant benefit from the addition of other drugs (azathioprine, thalidomide, MMF, hydroxychloroquine and cyclosporin A) to prednisone monotherapy for patients at standard risk for chronic GVHD</i>	[34–36]
При тяжелой хронической РТПХ оправданно назначение второго иммуносупрессивного препарата в целях снижения дозы ГКС <i>In severe chronic GVHD, a second immunosuppressive drug is justified in order to reduce the dose of GCs</i>	Эта рекомендация основана на экспертном мнении <i>This recommendation is based on expert opinion</i>	
ГКС первого выбора – преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг <i>GCs of the first choice - prednisone orally at a dose of 1 mg/kg</i>	Эта рекомендация основана на стандартной практике и мнении экспертов <i>This recommendation is based on standard practice and expert opinion</i>	
Если пациент на момент манифестации хронической РТПХ уже получает лечение ГКС, то их дозу можно увеличить (если она < 1 мг/кг), также обычно применяется альтернативная стратегия (введение ингибитора кальциневрина или экстракорпоральный фотоферез) <i>If the patient is already receiving GCs treatment at the time of the manifestation of chronic GVHD, then their dose can be increased (if it is < 1 mg/kg), an alternative strategy is also usually used (administration of a calcineurin inhibitor or extracorporeal photopheresis)</i>	Эта рекомендация основана на стандартной практике и мнении экспертов <i>This recommendation is based on standard practice and expert opinion</i>	
Если пациент уже получает полные дозы ГКС и циклоспорина А на момент манифестации хронической РТПХ, допустимо продолжение их приема, но часто выполняется изменение иммуносупрессивной терапии (на основании опыта Центра) <i>If the patient is already receiving full doses of GCs and cyclosporin A at the time of the manifestation of chronic GVHD, it is acceptable to continue taking them, but a change in immunosuppressive therapy is often performed (based on the experience of the Center)</i>	Эта рекомендация основана на экспертном мнении <i>This recommendation is based on expert opinion</i>	
В качестве стартовой терапии синдрома облитерирующего бронхолитита рекомендуется назначение схемы флутиказон + монтелукаст + азитромицин в сочетании с системными ГКС, однако длительное использование азитромицина после разрешения облитерирующего бронхолитита не рекомендуется из-за повышения риска рецидива основного заболевания <i>Prescribing fluticasone + montelukast + azithromycin in combination with systemic corticosteroids as the starting therapy for bronchiolitis obliterans syndrome is recommended, however, prolonged use of azithromycin after resolving bronchiolitis obliterans is not recommended due to the increased risk of relapse of the underlying disease</i>	В исследованиях показана эффективность использования схемы: ингаляционный флутиказон 440 мкг 2 раза в день, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю и монтелукаст 10 мг 1 раз в день. Однако получены данные о том, что использование азитромицина (250 мг 3 раза в неделю) в качестве профилактики у пациентов после алло-ТГСК ассоциировалось повышенным риском рецидива <i>The studies showed the effectiveness of using the scheme: inhaled fluticasone 440 mcg 2 times a day, azithromycin 250 mg 3 times a week, and montelukast 10 mg 1 time per day. However, evidence has been obtained that the use of azithromycin (250 mg 3 times a week) as prophylaxis in patients after allo-HSCT was associated with an increased risk of relapse</i>	[37–40]
Время, необходимое для предварительной оценки эффективности лечения хронической РТПХ 1-й линии, составляет не менее 1 мес <i>The time required for a preliminary assessment of the effectiveness of the treatment of chronic GVHD of the 1st line is at least 1 month</i>	Эта рекомендация основана на экспертном мнении <i>This recommendation is based on expert opinion</i>	

Таблица 2. Рекомендации по терапии хронической РТПХ (окончание)

Table 2. Recommendations for the treatment of chronic GVHD (end)

Рекомендации Recommendations	Комментарии Comments	Источник Source
<p>Не существует стандартной терапии 2-й линии при хронической РТПХ: Центры, как правило, опираются на собственные протоколы. Наиболее распространенными компонентами терапии 2-й линии при хронической РТПХ, применяемыми в дополнение к ГКС, являются ингибиторы кальциневрина, экстракорпоральный фотоферез, ибрутиниб, ингибиторы JAK, ММФ, ритуксимаб, рапамун, пентостатин, ингибиторы протеасом и ингибиторы тирозинкиназы There is no standard 2nd line therapy for chronic GVHD: the Centers, as a rule, rely on their own protocols. The most common components of 2nd line therapy for chronic GVHD, used in addition to GCs, are calcineurin inhibitors, extracorporeal photopheresis, ibrutinib, JAK inhibitors, MMF, rituximab, rapamun, pentostatin, proteasome inhibitors and tyrosine kinase inhibitors</p>	<p>В настоящее время нет доступных данных, позволяющих сравнивать эффективность различных вариантов терапии 2-й линии There is currently no data available to compare the effectiveness of the different 2nd line treatment options</p>	

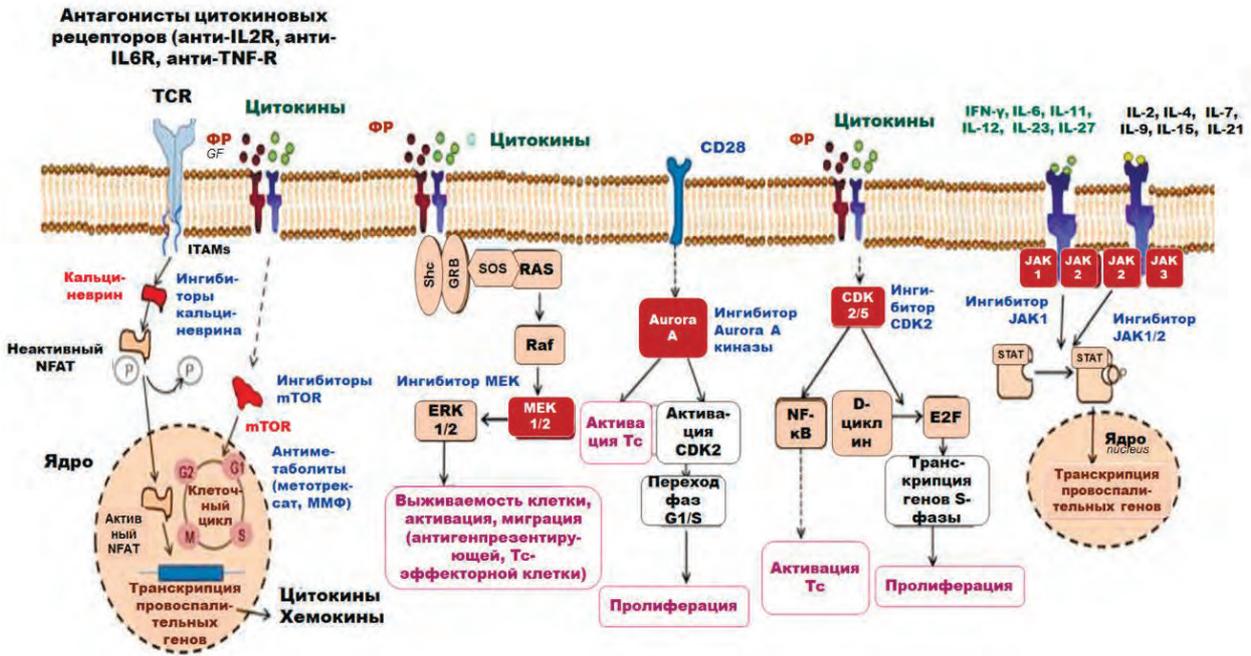


Рис. 4. Схематичное изображение некоторых терапевтических клеточных и мембранных мишеней при РТПХ. TCR (T-cell receptor) – рецептор T-клетки, Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma), Shc, SOS, Grb, Ras, ITAMs, NFAT, STAT, NFkB – белки, участвующие в реализации клеточных сигнальных путей (адаптировано из [41])

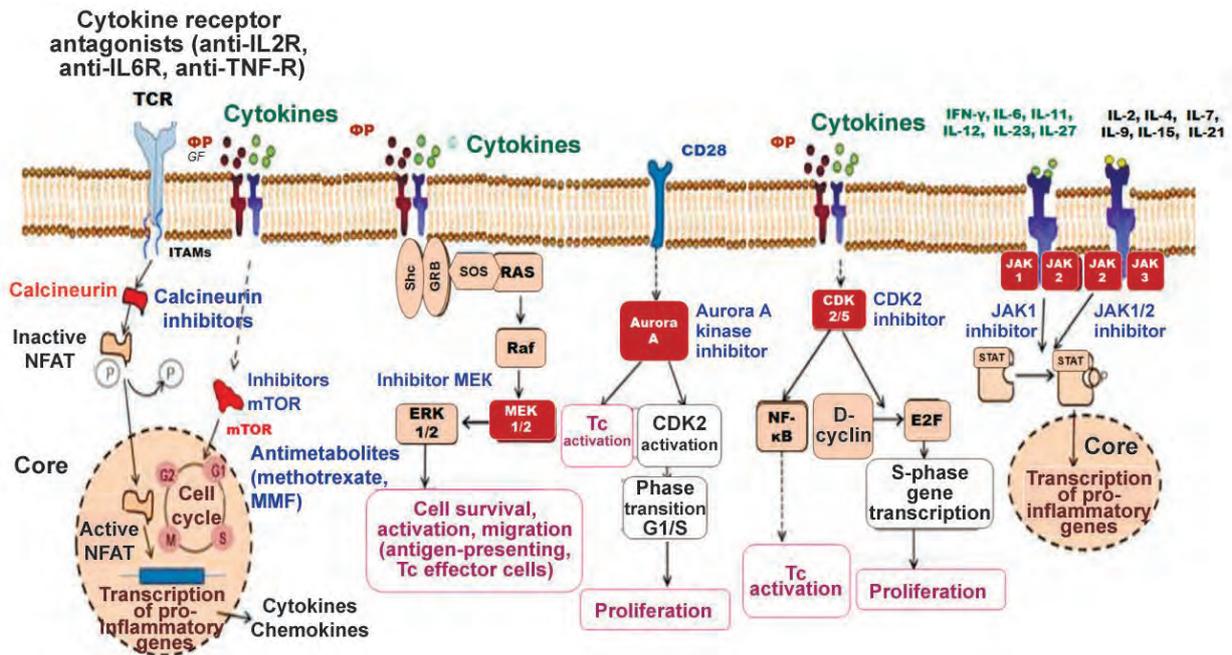


Fig. 4. Scheme of some therapeutic cell and membrane targets for GVHD. TCR – T-cell receptor, Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma), Shc, SOS, Grb, Ras, ITAMs, NFAT, STAT, NFkB – proteins involved in the implementation of cellular signaling pathways (adapted from [41])

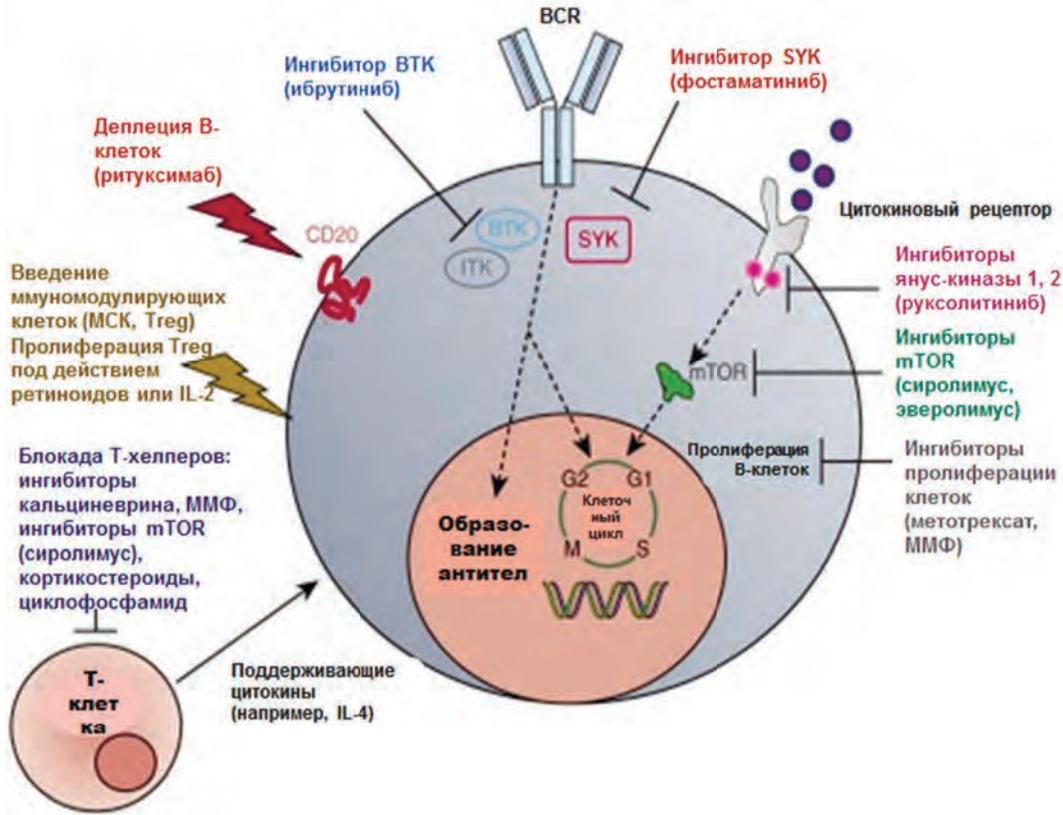


Рис. 5. Схема, демонстрирующая механизм действия некоторых терапевтических стратегий, которые были разработаны на животных моделях для дальнейшего клинического применения при хронической РТПХ. BCR (B-cell receptor) – B-клеточный рецептор, BTK (bruton tyrosine kinase) – тирозинкиназа Брутона, ITK (IL-2 inducible kinase) – IL-2-индуцируемая киназа, SYK (spleen tyrosine kinase) – тирозинкиназа селезенки (адаптировано из [42])

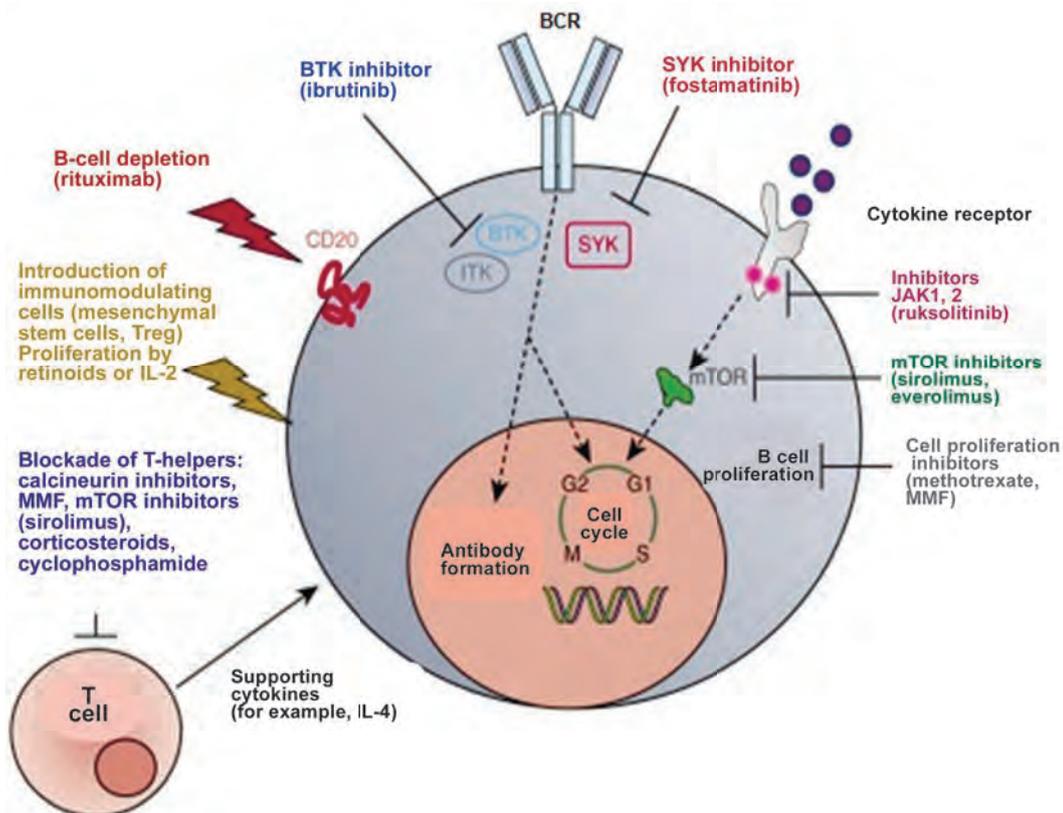


Fig. 5. Simplified sketch showing the mode of action of multiple immunosuppressive strategies that were all developed from animal models into a clinical application for chronic GVHD. BCR – B-cell receptor, BTK – bruton tyrosine kinase, ITK – IL-2 inducible kinase, SYK – spleen tyrosine kinase (adapted from [42])

стратегий, ведь в реальной трансплантологической практике пациенты нередко имеют целый комплекс сопутствующих серьезных проблем, решение которых может быть не менее приоритетным, чем лечение хронической РТПХ. Тяжелые инфекционные осложнения на фоне глубокого угнетения иммунной системы после ТГСК, а также вследствие течения РТПХ и применяемых для ее лечения препаратов, токсичность самих препаратов и их глобальное воздействие на иммунную систему, ограничивающие эффект РТПЛ, метаболические расстройства и многие другие проблемы нередко являются противопоказанием для эскалации терапии РТПХ. Практические препятствия и причины неудач терапии хронической РТПХ продемонстрированы далее на клиническом примере пациентки с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) после неродственной ТГСК из собственного опыта детского отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Клинический пример

Пациентка, 16 лет, во 2-й клиничко-гематологической ремиссии ОМЛ, М5, была проведена алло-ТГСК от неродственного 9/10 HLA-совместимого донора. Решение о выполнении трансплантации от неродственного частично совместимого донора было принято в связи с высоким риском прогрессии основного заболевания и отсутствием у пациентки совместимого донора (как родственного, так и неродственного).

Режим кондиционирования включал тресульфам, флударабин, АТГ, профилактика РТПХ – такролимус, ММФ. На момент начала кондиционирования пациентка получала комбинированную антимикробную терапию в связи с реактивацией ЦМВ, течением грибковой пневмонии, а также стандартную сопроводительную терапию. Содержание в трансплантате на 1 кг массы тела пациентки клеток CD34⁺ составляло $3,6 \times 10^6$, CD3⁺ – $3,4 \times 10^8$, ТГСК перенесла без осложнений.

Ранний посттрансплантационный период протекал с развитием инфекционно-токсических (фебрильная аплазия кроветворения, пневмония с эпизодом отека легких, реактивация ЦМВ и вируса герпеса 6-го типа, нейтропенический энтероколит до II степени, почечная токсичность в виде повышения мочевины и креатинина в сыворотке крови, неврологическая токсичность в виде общемозговых симптомов) и иммунных (кожная форма острой РТПХ до III степени) осложнений. Восстановление лейкопоза отмечено на день +17 после ТГСК, на день +30 по результатам миелограммы признаков прогрессии основного заболевания не было, химеризм в костном мозге полный донорский. В связи с волнообразным течением кожной формы острой РТПХ иммуносупрессивная терапия на протяжении всего раннего посттрансплантационного периода включала 3 компонента: такролимус, ММФ и системные ГКС. По результатам контрольного обследования на день +60 после ТГСК признаков про-

грессии основного заболевания не выявлено, сохранялся полный донорский химеризм. На фоне длительного приема ГКС, ММФ и такролимуса отмечалось развитие медикаментозно-ассоциированных осложнений: стероидного сахарного диабета, остеопороза, выраженной иммуносупрессии, цитопении и абсолютной лимфопении. В связи с этим после достижения относительной стабилизации в течении РТПХ (полного разрешения симптомов достичь не удалось) и на фоне присоединения инфекционного энтероколита сальмонеллезной этиологии была произведена отмена такролимуса в условиях инфекционного стационара.

После деэскалации иммуносупрессивной терапии к дню +133 после ТГСК течение РТПХ приобрело характер выраженной хронической формы: тотальное поражение кожных покровов в виде гиперемии, отека, зуда, массивного генерализованного крупнопластинчатого шелушения, лихенизации кожи с очагами склероза, «кисетный» рот, алопеция, участки атрофии кожи, лейкоплакий на слизистой оболочке полости рта (рис. 6), присоединение кишечных проявлений в виде диареи объемом до 3 л в сутки.



Рис. 6. Поражение кожи и слизистой оболочки полости рта при хронической РТПХ

Fig. 6. Skin and oral mucosa in chronic GVHD

В терапию возвращен такролимус, продолжено лечение ММФ и метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг с временной стабилизацией состояния. В связи с усилением проявлений РТПХ, появлением «синдрома перекреста» (сочетание симптомов хронической и острой РТПХ) при попытках снижения дозы ГКС на день +144 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, а на день +154 выполнено введение инфликсимаба в целях снижения интенсивности цитокиновых реакций, добавлен будесонид для купирования интестинальных проявлений РТПХ.

Несмотря на относительную стабилизацию состояния пациентки, попытки деэскалации ГКС-терапии по-прежнему сопровождалась усилением проявлений РТПХ, появились тотальная гиперемия кожных покровов, пятнисто-папулезная сыпь, усилился кожный зуд (рис. 7).

В связи с отрицательной динамикой в течении РТПХ на день +182 было принято решение о включении в терапию ингибитора JAK (тофацитиниб), отмене ММФ, а также замене такролимуса на сиролимус. Кроме того, эскалирована топическая терапия – регулярно проводи-



Рис. 7. Отрицательная динамика кожных проявлений хронической РТПХ на фоне попыток дезэскалации дозы ГКС

Fig. 7. Negative dynamics of cutaneous manifestations of chronic GVHD against attempts to de-escalate GCs

лись обработка кожи, нанесение стероид-содержащих мазей, мазей на основе ингибиторов кальциневрина, смягчающих средств. На фоне данной терапии отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожных и кишечных проявлений хронической РТПХ. На день +231 инициировано введение ритуксимаба (еженедельно 4-кратно), согласно стандартной схеме лечения хронической РТПХ и на фоне относительно стабильного инфекционного статуса. Однако на день +233 в связи с развитием гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии (значения концентрации триглицеридов достигали 65,2 ммоль/л и выше, холестерина – 14,8 ммоль/л и выше), массивного хилеза сыворотки крови (рис. 8) произведена вынужденная отмена тофацитиниба и сиролимуса.

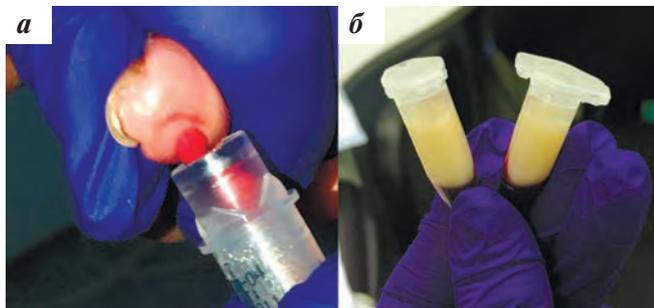


Рис. 8. Хилез сыворотки крови у пациентки: а – забор капиллярной крови; б – кровь после центрифугирования

Fig. 8. Serum chylous in a patient: a – capillary blood sampling; б – blood after centrifugation

Для коррекции липидного статуса к терапии добавлен розувастатин. Поскольку на фоне приема ингибиторов JAK отмечались выраженная положительная динамика в течении кожных проявлений РТПХ и полное купирование кишечных проявлений, было принято решение о применении комбинированной иммуносупрессивной терапии с включением руксолитиниба. Однако на фоне данной схемы лечения отмечено прогрессирование цитопении (вплоть до агранулоцитоза) и реактивация ЦМВ. Отмечалось нарастание репликации вируса (методом полимеразной цепной реакции определялась вирусемия 7420 копий/мл) в сочетании с нарастанием симптомов поражения легких, вероятно, сочетанного генеза (инфекционного, иммунного) с развитием признаков

дыхательной недостаточности. Пациентке требовалась постоянная кислородная поддержка (допация увлажненного кислорода с помощью ингаляционной маски). В дальнейшем отмечалось ухудшение в течении кожных симптомов РТПХ (папулезная сыпь, тотальная гиперемия, зуд). Было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в течение 3 дней, введении тоцилизумаба в целях купирования цитокиновых реакций, плановом введении ритуксимаба, эскалации противовирусной терапии фоскавиром, а также продолжении базовой иммуносупрессивной терапии руксолитинибом. К дню +270 на фоне проводимой терапии отмечалось снижение вирусной нагрузки (вирусемия 219 копий/мл), стабилизация в течении легочного поражения, выраженная положительная динамика в течении хронической РТПХ в виде купирования островоспалительных изменений, зуда, значительного сокращения участков шелушения (рис. 9).



Рис. 9. Положительная динамика в течении кожных проявлений РТПХ (2,5 мес от начала приема ингибиторов JAK)

Fig. 9. Positive dynamics during skin manifestations of GVHD (2.5 months from the start of taking JAK inhibitors)

В дальнейшем реактивация ЦМВ с развитием пневмонии, отека легких, дыхательной недостаточности (нельзя было исключить также легочные проявления РТПХ), усиление кожных симптомов РТПХ на фоне планового постепенного снижения дозы ГКС потребовали проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Комплексная иммуносупрессивная и антимикробная терапия продолжена.

Следует отметить, что представленный план лечения проявлений РТПХ у пациентки осуществлялся на фоне комплекса сопутствующих осложнений, которые ограничивали возможности терапии. У пациентки отмечалось волнообразное течение полиэтиологического инфекционного процесса (ЦМВ-инфекция, периодически вплоть до генерализации, выраженной вирусемии, поражения легких с развитием дыхательной недостаточности и поражения головного мозга с развитием энцефалита, судорожного синдрома; реактивация вируса герпеса 6-го типа; грибковая инфекция с периодами генерализации, грибкового сепсиса, грибковой пневмонии; катетерная инфекция с явлениями фебрильной нейтропении; колонизация желудочно-кишечного тракта *Klebsiella pneumoniae* с периодами энтероколита), что обуславливало необходимость постоянной коррекции комбинированной антимикробной и периодической дезэскалации

иммуносупрессивной терапии. У пациентки также отмечалась выраженная гипофункция трансплантата с периодами аплазии и агранулоцитоза, несмотря на плановую стимуляцию лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, тромбоцитопоза элтромбопагом, постоянная трансфузионная зависимость (ежедневные трансфузии тромбоконцентрата, частые – эритроцитарной взвеси). Токсические и метаболические нарушения вследствие побочного действия получаемых пациенткой препаратов включали: нефротоксичность и гепатотоксичность (периодическое повышение концентрации мочевины, креатинина и печеночных трансаминаз в сыворотке крови), вторичную артериальную гипертензию, стероидный сахарный диабет, синдром экзогенного гиперкортицизма, глубокие нарушения липидного обмена, жировой гепатоз, остеопороз, электролитные нарушения. Иммунодефицитное состояние на фоне течения РТПХ и массивной иммуносупрессивной терапии способствовало генерализации инфекционного процесса с развитием энцефалита, ассоциированного с ЦМВ, и манифестировавшего судорожным синдромом, потребовавшим перевода пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии. На протяжении всего периода наблюдения у пациентки сохранялся статус ремиссии основного заболевания и полный донорский химеризм.

Обсуждение

Хроническая РТПХ остается поистине бичом алло-ТГСК и основным ограничивающим фактором для более успешных результатов данного метода терапии. Несмотря на значительные успехи последних лет в изучении патогенеза хронической РТПХ, большинство современных методов ее лечения являются эмпирическими, глобально подавляющими иммунитет, не способствующими индукции толерантности, и по-прежнему ассоциированы со значительной заболеваемостью и смертностью.

На представленном выше клиническом примере продемонстрированы основные проблемы, с которыми сталкивается врач при лечении хронической РТПХ. У пациентки изначально существовал ряд факторов риска развития хронической РТПХ: неполная гистосовместимость с донором, трансплантация периферических гемопоэтических клеток, достаточно большое количество Т-клеток в трансплантате, реактивация ЦМВ на момент проведения ТГСК, а также развитие острой РТПХ в раннем посттрансплантационном периоде. Данные условия способствовали развитию тяжелой формы хронической РТПХ с мульти-системным поражением, максимально затронувшим кожу и слизистые оболочки. Прогностически неблагоприятным фактором в данном случае являлось также наличие «синдрома перекреста» – одновременного проявления симптомов хронической и острой РТПХ. При этом возможности терапии ограничивались сопутствующими осложнениями. Так, проведение

экстракорпорального фотофереза было невозможно в связи с выраженной лейкопенией. Эскалация иммуносупрессивной терапии постоянно ограничивалась наличием инфекционного процесса с периодами ухудшения, а также побочными эффектами препаратов (гипертриглицеридемия, метаболические расстройства, нефротоксичность, гепатотоксичность, миелосупрессивный эффект). В свою очередь, поликомпонентная иммуносупрессивная терапия усугубляла течение инфекционного процесса, миелотоксичность и ограничивала возможность течения нормальной иммунной реконституции и формирования иммунной толерантности. На примере представленного клинического случая продемонстрированы проблемы понимания механизмов взаимодействия иммунной системы донора с организмом реципиента после алло-ТГСК, проблемы подбора адекватной терапии и прогнозирования ее эффективности.

В настоящее время ограничивают поиск и реализацию новых терапевтических опций при хронической РТПХ такие факторы, как неоднородность ее патоморфологических и клинических проявлений, ограниченное число пациентов для проведения обширных клинических исследований, противоречивые данные о результатах исследований биомаркеров, а также по-прежнему глубокие пробелы в знаниях о биологических механизмах заболевания. Тем не менее обнадеживающие данные о постепенном все более глубоком изучении механизмов развития хронической РТПХ, часть из которых представлены в нашем обзоре выше, открывают новые перспективные возможности для предотвращения и устранения этой патологии. Новые терапевтические стратегии могут быть основаны на клеточных и медикаментозных методах, на применении белков/антител, направлены на восстановление иммунной регуляции и воздействие на передачу сигналов Т-клеток, ответственных за выработку провоспалительных и профиброзных цитокинов, блокирование кооперации Т- и В-клеток, деплецию клеток, секретирующих антитела, или моноцитов/макрофагов, которые запускают процесс фиброза.

Заключение

Алло-ТГСК является эффективным методом терапии многих тяжелых заболеваний, в частности, при ряде миелолипролиферативных заболеваний этот метод может обеспечить стойкую ремиссию. В настоящее время одной из основных задач в области ТГСК является разработка эффективных методов лечения хронической РТПХ, среди которых наиболее перспективные связаны с воздействием на ключевые механизмы ее патогенеза. Идеальным подходом может стать именно стратегия определения и использования «окна терапевтических возможностей», которое, возможно, существует для пациентов с высоким риском развития хронической РТПХ или на ранних стадиях развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003. 910 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Hematopoietic stem cell transplantation in children. M.: MIA, 2003. 910 p. (In Russ.)].
2. Cooke K.R., Luznik L., Sarantopoulos S., Hakim F.T., Jagasia M., Fowler D.H., van den Brink M.R.M., Hansen J.A., Parkman R., Miklos D.B., Martin P.J., Paczesny S., Vogelsang G., Pavletic S., Ritz J., Schultz K.R., Blazar B.R. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(2):211–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
3. Cutler C., Logan B., Nakamura R., Johnston L., Choi S., Porter D., Hogan W.J., Pasquini M., MacMillan M.L., Hsu J.W., Waller E.K., Grupp S., McCarthy P., Wu J., Hu Z.H., Carter S.L., Horowitz M.M., Antin J.H. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HSCT. *Blood* 2014;124(8):1372–7. doi: 10.1182/blood-2014-04-567164.
4. Kennedy G.A., Varelias A., Vuckovic S., Le Texier L., Gartlan K.H., Zhang P., Thomas G., Anderson L., Boyle G., Cloonan N., Leach J., Sturgeon E., Avery J., Olver S.D., Lor M., Misra A.K., Hutchins C., Morton A.J., Durrant S.T., Subramoniapillai E., Butler J.P., Curley C.I., MacDonald K.P.A., Tey S.K., Hill G.R. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2015;15(13):1451–9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71017-4.
5. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018;17(2):121–35. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135. [Skvortsova Yu.V., Novichkova G.A., Maschan A.A. New in the pathogenesis, diagnosis and treatment of the chronic graft versus host reaction after allogeneic HSCT. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2018;17(2):121–35. (In Russ.)].
6. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datile M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389–401. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
7. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. М., 2015. [Электронный ресурс]: [http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.\(Г\)хртгкР.pdf](http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.(Г)хртгкР.pdf). [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Balashov D.N., Skvortsova Yu.V. Federal clinical guidelines for the treatment of the chronic transplant versus host reaction after hematopoietic stem cell transplantation in children. M., 2015 [Electronic resource]: [http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.\(Г\)хртгкР.pdf](http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.(Г)хртгкР.pdf). (In Russ.)].
8. Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J.M., Theurich S., Skoetz N., Scheid C., von Bergwelt-Baildon M. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD010189. doi: 10.1002/14651858.CD010189.pub2.
9. MacDonald K.P., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 2017;129(1):13–21. doi: 10.1182/blood-2016-06-686618.
10. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Делягин В.М. Болезнь трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Медицинский Совет* 2016;1(1):136–9. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-136-139. [Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Delyagin V.M. Transplant versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Meditsinskiy Sovet* = Medical Advice 2016;1(1):136–9. (In Russ.)].
11. Arora M., Nagaraj S., Witte J., DeFor T.E., MacMillan M., Burns L.J., Weisdorf D.J. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):149–53. doi: 10.1038/bmt.2008.305.
12. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., Ciceri F., Cornelissen J., Malladi R., Duarte R.F., Giebel S., Greinix H., Holler E., Lawitschka A., Mielke S., Mohty M., Arat M., Nagler A., Passweg J., Schoemans H., Socié G., Solano C., Vrhovac R., Zeiser R., Kröger N., Basak G.W. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e157–67. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
13. McSweeney P.A., Niederwieser D., Shizuru J.A., Sandmaier B.M., Molina A.J., Maloney D.G., Chauncey T.R., Gooley T.A., Heegenbart U., Nash R.A., Radich J., Wagner J.L., Minor S., Appelbaum F.R., Bensinger W.I., Bryant E., Flowers M.E., Georges G.E., Grumet F.C., Kiem H.P., Torok-Storb B., Yu C., Blume K.G., Storb R.F. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97(11):3390–400. doi: 10.1182/blood.v97.11.3390.
14. Ram R., Storer B., Mielcarek M., Sandmaier B.M., Maloney D.G., Martin P.J., Flowers M.E., Chua B.K., Rotta M., Storb R. Association between calcineurin inhibitor blood concentrations and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):414–22. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.08.016.
15. Storb R., Deeg H.J., Whitehead J., Appelbaum F., Beatty P., Bensinger W., Buckner C.D., Clift R., Doney K., Farewell V., Hansen J., Hill R., Lum L., Martin P., McGuffin R., Sanders J., Stewart P., Sullivan K., Witherspoon R., Yee G., Thomas D. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314(12):729–35. doi: 10.1056/NEJM198603203141201.
16. Gooptu M., Koreth J. Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? *Haematologica* 2017;102:806–8. doi: 10.3324/haematol.2017.165266.
17. Hiraoka A., Ohashi Y., Okamoto S., Moriyama Y., Nagao T., Kodera Y., Kanamaru A., Dohy H., Masaoka T.; Japanese FK506 BMT (Bone Marrow Transplantation) Study Group. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:181–5. doi: 10.1038/sj.bmt.1703097.
18. Inamoto Y., Flowers M.E., Appelbaum F.R., Carpenter P.A., Deeg H.J., Furlong T., Kiem H.P., Mielcarek M., Nash R.A., Storb R.F., Witherspoon R.P., Storer B.E., Martin P.J. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(7):1088–92. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.01.017.
19. Khoury H.J., Wang T., Hemmer M.T., Couriel D., Alousi A., Cutler C., Aljurf M., Antin J.H., Ayas M., Battiwalla M., Cahn J.Y., Cairo M., Chen Y.B., Gale R.P., Hashmi S., Hayashi R.J., Jagasia M., Juckett M., Kamble R.T., Kharfan-Dabaja M., Litzow M., Majhail N., Miller A., Nishihori T., Qayed M., Schoemans H., Schouten H.C., Socie G., Storek J., Verdonck L., Vij R., Wood W.A., Yu L., Martino R., Carabasi M., Dandoy C., Gergis U., Hematti P., Solh M., Jamani K., Lehmann L., Savani B., Schultz K.R., Wirk B.M., Spellman S., Arora M., Pidala J. Improved survival after acute graft-versus-host

- disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017;102(5):958–66. doi: 10.3324/haematol.2016.156356.
20. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W., Avalos B.R., Yeager A.M., Przepiorka D., Davies S., Petersen F.B., Bartels P., Buell D., Fitzsimmons W., Anasetti C., Storb R., Ratanatharathorn V. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96(6):2062–8. PMID: 10979948.
 21. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Przepiorka D., Devine S.M., Klein J.L., Weisdorf D., Fay J.W., Nademanee A., Antin J.H., Christiansen N.P., van der Jagt R., Herzig R.H., Litzow M.R., Wolff S.N., Longo W.L., Petersen F.B., Karanes C., Avalos B., Storb R., Buell D.N., Maher R.M., Fitzsimmons W.E., Wingard J.R. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303–14. PMID: 9746768.
 22. Kanda Y., Kobayashi T., Mori T., Tanaka M., Nakaseko C., Yokota A., Watanabe R., Kako S., Kakihana K., Kato J., Tanihara A., Doki N., Ashizawa M., Kimura S.I., Kikuchi M., Kanamori H., Okamoto S.; Kanto Study Group for Cell Therapy. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:103–9. doi: 10.1038/bmt.2015.222.
 23. Kharfan-Dabaja M., Mhaskar R., Reljic T., Pidala J., Perkins J.B., Djulbegovic B., Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010280. doi: 10.1002/14651858.CD010280.pub2.
 24. Hamilton B.K., Rybicki L., Dean R., Majhail N.S., Haddad H., Abounader D., Hanna R., Sobceks R., Duong H., Hill B.T., Copelan E., Bolwell B., Kalaycio M. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2015;90:144–8. doi: 10.1002/ajh.23882.
 25. Ram R., Yeshurun M., Vidal L., Shpilberg O., Gafter-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease-systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014;38:352–60. doi: 10.1016/j.leukres.2013.12.012.
 26. Chhabra S., Liu Y., Hemmer M.T., Costa L., Pidala J.A., Couriel D.R., Alousi A.M., Majhail N.S., Stuart R.K., Kim D., Ringden O., Urbano-Ispizua A., Saad A., Savani B.N., Cooper B., Marks D.I., Socie G., Schouten H.C., Schoemans H., Abdel-Aziz H., Yared J., Cahn J.Y., Wagner J., Antin J.H., Verdonck L.F., Lehmann L., Aljurf M.D., MacMillan M.L., Litzow M.R., Solh M.M., Qayed M., Hematti P., Kamble R.T., Vij R., Hayashi R.J., Gale R.P., Martino R., Seo S., Hashmi S.K., Nishihori T., Teshima T., Gergis U., Inamoto Y., Spellman S.R., Arora M., Hamilton B.K. Comparative analysis of calcineurin inhibitor-based methotrexate and mycophenolate mofetil-containing regimens for prevention of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:73–85. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.08.018.
 27. Finke J., Bethge W.A., Schmoor C., Ottinger H.D., Stelljes M., Zander A.R., Volin L., Ruutu T., Heim D.A., Schwerdtfeger R., Kolbe K., Mayer J., Maertens J.A., Linkesch W., Holler E., Koza V., Bornhäuser M., Einsele H., Kolb H.J., Bertz H., Egger M., Grishina O., Socié G.; ATG-Fresenius Trial Group. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;10:855–64. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.
 28. Finke J., Schmoor C., Bethge W.A., Ottinger H., Stelljes M., Volin L., Heim D., Bertz H., Grishina O., Socié G. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e293–301. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30081-9.
 29. Walker I., Panzarella T., Couban S., Couture F., Devins G., Elemetry M., Gallagher G., Kerr H., Kuruvilla J., Lee S.J., Moore J., Nevill T., Popradi G., Roy J., Schultz K.R., Szwajcer D., Toze C., Foley R.; Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Pretreatment with antithymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17:164–73. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.
 30. Kröger N., Solano C., Wolschke C., Bandini G., Patriarca F., Pini M., Nagler A., Sella C., Risitano A., Messina G., Bethge W., Pérez de Oteiza J., Duarte R., Carella A.M., Cimminiello M., Guidi S., Finke J., Mordini N., Ferrà C., Sierra J., Russo D., Pettrini M., Milone G., Benedetti F., Heinzelmann M., Pastore D., Jurado M., Terruzzi E., Narni F., Völp A., Ayuk F., Ruutu T., Bonifazi F. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016;374:43–53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.
 31. Bonifazi F., Solano C., Wolschke C., Sessa M., Patriarca F., Zallio F., Nagler A., Sella C., Risitano A.M., Messina G., Bethge W., Herrera P., Sureda A., Carella A.M., Cimminiello M., Guidi S., Finke J., Sorasio R., Ferrà C., Sierra J., Russo D., Benedetti E., Milone G., Benedetti F., Heinzelmann M., Pastore D., Jurado M., Terruzzi E., Narni F., Völp A., Ayuk F., Ruutu T., Kröger N. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic hematopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol* 2019;6:e89–99. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30214-X.
 32. Rubio M.T., D'Aveni-Piney M., Labopin M., Hamladji R.M., Sanz M.A., Blaise D., Ozdogu H., Daguindeau E., Richard C., Santarone S., Irrera G., Yakoub-Agha I., Yeshurun M., Diez-Martin J.L., Mohty M., Savani B.N., Nagler A. Impact of *in vivo* T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):31. doi: 10.1186/s13045-016-0389-4.
 33. Neumann T., Schneidewind L., Weigel M., Plis A., Vaizian R., Schmidt C.A., Krüger W. Ruxolitinib for Therapy of Graft-versus-Host Disease. *Biomed. Res Int* 2019;2019:8163780. doi: 10.1155/2019/8163780.
 34. Koc S., Leisenring W., Flowers M.E., Anasetti C., Deeg H.J., Nash R.A., Sanders J.E., Witherspoon R.P., Storb R., Appelbaum F.R., Martin P.J. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002;100:48–51. doi: 10.1182/blood.v100.1.48.
 35. Sullivan K.M., Witherspoon R.P., Storb R., Weiden P., Flournoy N., Dahlberg S., Deeg H.J., Sanders J.E., Doney K.C., Appelbaum F.R., McGuffin R., McDonald G.B., Meyers J., Schubert M.M., Gauvreau J., Shulman H.M., Sale G.E., Anasetti C., Loughran T.P., Strom S., Nims J., Thomas E.D. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72:546–54. PMID: 3042041.
 36. Arora M., Wagner J.E., Davies S.M., Blazar B.R., Defor T., Enright H., Miller W.J., Weisdorf D.F. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:265–73. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11400948.
 37. Yadav H., Peters S.G., Keogh K.A., Hogan W.J., Erwin P.J., West C.P., Kennedy C.C. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2264–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.027.
 38. Williams K.M., Cheng G.S., Pusic I., Jagasia M., Burns L., Ho V.T., Pidala J., Palmer J., Johnston L., Mayer S., Chien J.W., Jacobsohn D.A., Pavletic S.Z., Martin P.J., Storer B.E., Inamoto Y., Chai X., Flowers M.E.D., Lee S.J. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood*

- Marrow Transplant 2016;22(4):710–6.
doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.009.
39. Hakim A., Cooke K.R., Pavletic S.Z., Khalid M., Williams K.M., Hashmi S.K. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:383–92. doi: 10.1038/s41409-018-0266-6.
 40. Bergeron A., Chevret S., Granata A., Chevallier P., Vincent L., Huynh A., Tabrizi R., Labussiere-Wallet H., Bernard M., Chantepie S., Bay J.O., Thiebaut-Bertrand A., Thepot S., Contentin N., Fornecker L.M., Maillard N., Rizzo K., Berceau A., Blaise D., Peffault de La Tour R., Chien J.W., Coiteux V., Socié G.; ALLOZITHRO Study Investigators. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:557–66. doi: 10.1001/jama.2017.9938.
 41. Zeiser R. Biology-driven developments in the therapy of acute graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):236–41. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.236.
 42. Zeiser R., Blazar B.R. Preclinical models of acute and chronic graft-versus-host disease: how predictive are they for a successful clinical translation? *Blood* 2016;127(25):3117–26. doi: 10.1182/blood-2016-02-699082.
 43. Escamilla Gomez V., Garcia-Gutierrez V., Lopez Corral L., Garcia Cadenas I., Perez Martinez A., Marquez Malaver F.J., Caballero-Velazquez T., Gonzalez Sierra P.A., Viguria Alegria M.C., Parra Salinas I.M., Calderon Cabrera C., Gonzalez Vicent M., Rodriguez Torres N., Parody Porras R., Ferra Coll C., Orti G., Valcarcel Ferreiras D., De la Camara LLanza R., Moles P., Velazquez-Kennedy K., João Mende M., Caballero Barrigon D., Perez E., Martino Bofarull R., Saavedra Gerosa S., Sierra J., Poch M., Zudaire Ripa M.T., Diaz Perez M.A., Molina Angulo B., Sanchez Ortega I., Sanz Caballer J., Montoro Gomez J., Espigado Tocino I., Perez-Simon J.A. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):641–8. doi: 10.1038/s41409-019-0731-x.
 44. Khoury H.J., Langston A.A., Kota V.K., Wilkinson J.A., Pusic I., Jillella A., Bauer S., Kim A.S., Roberts D., Al-Kadhimi Z., Bodo I., Winton E., Arellano M., DiPersio J.F. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(7):826–31. doi: 10.1038/s41409-017-0081-5.
 45. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C., Verbeek M., Maas-Bauer K., Metzelder S.K., Spoerl S., Ditschkowski M., Ecsedi M., Sockel K., Ayuk F., Ajib S., de Fontbrune F.S., Na I.K., Pentler L., Holtick U., Wolf D., Schuler E., Meyer E., Apostolova P., Bertz H., Marks R., Lübbert M., Wäsch R., Scheid C., Stölzel F., Ordemann R., Bug G., Kobbe G., Negrin R., Brune M., Spyridonidis A., Schmitt-Gräff A., van der Velden W., Huls G., Mielke S., Grigoleit G.U., Kuball J., Flynn R., Ihorst G., Du J., Blazar B.R., Arnold R., Kröger N., Passweg J., Halter J., Socie G., Beelen D., Peschel C., Neubauer A., Finke J., Duyster J., von Bubnoff N. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29(10):2062–8. doi: 10.1038/leu.2015.212.

Статья поступила в редакцию: 15.02.2020. Принята в печать: 09.05.2020.

Article was received by the editorial staff: 15.02.2020. Accepted for publication: 09.05.2020.

Возможности обработки поражения кожи при реакции «трансплантат против хозяина» с использованием системы санации раны Pulsavac Plus

Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, Т.С. Бельшева

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

Контактные данные: Теймур Зейнал оглы Алиев timaliev118@gmail.com

В данной работе описан опыт применения системы санации Pulsavac Plus для atraumaticкой обработки кожного покрова при одной из форм реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации костного мозга.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, осложнения, уход, дети, кожные покровы

Для цитирования: Алиев Т.З., Киргизов К.И., Бельшева Т.С. Возможности обработки поражения кожи при реакции «трансплантат против хозяина» с использованием системы санации раны Pulsavac Plus. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):112–4.

Possibilities of treating skin lesions in the graft versus host disease using the Pulsavac Plus wound repair system

T.Z. Aliev, K.I. Kirgizov, T.S. Belysheva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This article describes the experience of using the Pulsavac Plus debridement system for atraumatic treatment of the skin in one of the forms of graft versus host diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, complications, care, children, skin

For citation: Aliev T.Z., Kirgizov K.I., Belysheva T.S. Possibilities of treating skin lesions in the graft versus host disease using the Pulsavac Plus wound repair system. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):112–4.

Информация об авторах

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

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

Т.С. Бельшева: д.м.н., врач-дерматолог, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Information about the authors

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of 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>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Dermatologist, Leading Researcher at the Scientific Advisory Department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Вклад авторов

Т.З. Алиев: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

Т.С. Бельшева: научное руководство, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая, литературное редактирование статьи

Authors' contributions

T.Z. Aliev: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

K.I. Kirgizov: selection of publication topics and design of the article, scientific edition of the article

T.S. Belysheva: scientific guidance, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, description of the clinical case, literary editing of the article

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

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

Актуальность

Системы санации раны Pulsavac Plus, Pulsavac Plus LP и Pulsavac Plus AC являются полнофункциональными решениями для ирригации, очистки и терапии раневых поверхностей. Три модели, легкие и регулирующие по степени нажатия величину давления, обеспечивают глубокую очистку костных поверхностей и мягкий лаваж для мягких тканей. За счет одновременного воздействия функций всасывания и ирригации удастся полностью удалить остатки разрушенных тканей и загрязнения, не «затопив» при этом операционное поле. Pulsavac Plus и Pulsavac Plus AC – это системы, используемые при ортопедических операциях и вмешательствах после травм. Система Pulsavac Plus LP обеспечивает мягкий лаваж для санации ранений мягких тканей [1].

Одним из осложнений, наиболее частых и клинически значимых, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). РТПХ развивается вследствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками реципиента. Данное осложнение встречается в 2 формах: острая и хроническая. Острая РТПХ является аллоиммунным процессом, имеет характерные клинические проявления, встречающиеся, как правило, на ранних сроках после ТГСК [2]. Хроническая РТПХ – осложнение более позднего периода, представляющее собой мультисистемное аллоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов [3]. Одной из актуальных проблем при РТПХ является формат обработки кожных покровов.

Опыт применения

В нашей практике использовалась модель Pulsavac Plus (рис. 1) для обработки кожной поверхности у пациентки 16 лет со 2-й клинико-гематологической ремиссией острого миелобластного лейкоза, которой была проведена аллогенная ТГСК от неродственного полностью совместимого (9/10) по системе HLA донора. У пациентки в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие кожной формы РТПХ, ко дню +133 после ТГСК поражение приобре-



Рис. 1. Pulsavac Plus

Fig. 1. Pulsavac Plus

ло характер хронической формы РТПХ в виде гиперемии, отека, зуда, массивного генерализованного крупнопластинчатого шелушения.

Орошение участков кожи с крупнопластинчатым шелушением проводилось с помощью системы Pulsavac Plus с использованием насадки веерного типа с брызгозащитой, в пульсирующем режиме ежедневно по одному сеансу в течение 7 дней с применением физиологического раствора (NaCl 0,9 %). Эффективность использования отмечалась на 3-и сутки в виде уменьшения массивного шелушения кожи в области орошения. Имея возможность контролировать систему давления подачи жидкости, тем самым обеспечивая бережный лаваж, можно избежать травмирования пораженной кожи (рис. 2, 3).



Рис. 2. Пораженные участки кожи до применения системы Pulsavac Plus

Fig. 2. Affected areas of the skin before applying Pulsavac Plus



Рис. 3. Пораженные участки кожи после применения системы Pulsavac Plus

Fig. 3. Affected skin after applying Pulsavac Plus

Заключение

Несмотря на основной опыт применения Pulsavac Plus при ортопедических операциях и вмешательствах

после травм, показаны возможность, эффективность и безопасность данной системы при подобных осложнениях у пациентов после ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zimmer® Pulsavac® Plus. Семейство устройств для санации раневой поверхности. Информационный буклет. [Электронный ресурс]: http://www.zimmerrussia.ru/content/dam/zimmer-web/documents/ru-RU/pdf/medical-professionals/surgical_Zimmer_Pulsavac_Plus_Family_BRO_RUS_corr.pdf. [Zimmer® Pulsavac® Plus. A family of devices for the rehabilitation of the wound surface. Information booklet. [Electronic resource]: http://www.zimmerrussia.ru/content/dam/zimmer-web/documents/ru-RU/pdf/medical-professionals/surgical_Zimmer_Pulsavac_Plus_Family_BRO_RUS_corr.pdf. (In Russ.)].
2. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datiles M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389–401. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
3. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018;17(2):121–35. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135. [Skvortsova Yu.V., Novichkova G.A., Maschan A.A. New in the pathogenesis, diagnosis and treatment of the chronic graft versus host reaction after allogeneic HSCT. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018;17(2):121–35. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.03.2020. Принята в печать: 05.04.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2020. Accepted for publication: 05.04.2020.

Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай

Ю.К. Тошина¹, Ю.В. Диникина^{1,2}, А.С. Егоров¹, А.Ю. Смирнова¹, М.Б. Белогурова^{1,2}

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

Контактные данные: Юлия Константиновна Тошина yuliyatoshina@ya.ru

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей раннего возраста, при этом отличается наибольшей гетерогенностью клинического течения. Использование интенсивных мультимодальных программ противоопухолевого лечения позволяет увеличивать выживаемость пациентов, при этом все более актуальными становятся вопросы отдаленных эффектов противоопухолевой терапии. Одним из них является риск развития вторичных злокачественных опухолей (ВО). В статье представлено описание клинического случая развития Т-лимфобластной лимфомы у ребенка в возрасте 2 лет 5 месяцев, получавшего комбинированную противоопухолевую терапию по поводу НБ промежуточной группы риска в возрасте до 1 года. Мы изучили данные литературы по частоте ВО у детей после лечения НБ за период с 1948 по 2018 г. и провели анализ факторов риска.

Ключевые слова: дети, детская онкология, нейробластома, Т-клеточная лимфома, вторичные опухоли, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Егоров А.С., Смирнова А.Ю., Белогурова М.Б. Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):115–9.

Secondary T-cell lymphoblastic lymphoma in a child after anticancer therapy for neuroblastoma: clinical case

Yu. K. Toshina¹, Yu. V. Dinikina^{1,2}, A. S. Egorov¹, A. Yu. Smirnova¹, M. B. Belogurova^{1,2}

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

Neuroblastoma (NB) is the most common extra-cranial solid tumor in infants with the most heterogeneous clinical course to compare with other malignant diseases. Due to intensive multimodal anticancer treatment there are an increased number of survivors and issues related to long-term effects are becoming increasingly important. One of them is the risk of secondary malignant neoplasms. This article represents a clinical case of T-cell lymphoblastic leukemia in a child aged 2 years and 5 months who received combined antitumor therapy for NB with an intermediate risk group under the age of one year. We observed literature data to investigate the incidence of second malignant neoplasms in patients with NB for the period from 1948 to 2018 and analyzed risk factors.

Key words: children, pediatric oncology, neuroblastoma, T-cell lymphoma, secondary neoplasms, anticancer therapy

For citation: Toshina Yu. K., Dinikina Yu. V., Egorov A. S., Smirnova A. Yu., Belogurova M. B. Secondary T-cell lymphoblastic lymphoma in a child after anticancer therapy for neuroblastoma: clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):115–9.

Информация об авторах

Ю.К. Тошина: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: yuliyatoshina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

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

А.С. Егоров: к.м.н., врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: egorov.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2764-5904>

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

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

Information about the authors

Yu. K. Toshina: Pediatric Oncologist, Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: yuliyatoshina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

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

A. Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: misha12_09@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-5293-9568

A. S. Egorov: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: egorov.doc@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2764-5904

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

Вклад авторов

Ю.К. Тошина: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Ю.В. Диникина: анализ научного материала, подготовка списка литературы, составление резюме

А.С. Егоров, А.Ю. Смирнова: сбор данных, подготовка списка литературы

М.Б. Белогурова: научное редактирование статьи

Authors' contributions

Yu. K. Toshina: 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

Yu. V. Dinikina: analysis of scientific material, preparation of a list of references, composing a resume

A. S. Egorov, A. Yu. Smirnova: data collection, preparation of a list of references

M. B. Belogurova: 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

На сегодняшний день эффективное лечение злокачественных новообразований у детей является не единственной задачей детских онкологов. С учетом достигнутого прогресса в лечении нейробластомы (НБ) вопросы отдаленных эффектов противоопухолевой терапии и качества жизни излеченных пациентов определяют необходимость выбора максимально эффективных, но при этом менее токсичных режимов лечения.

В многочисленных исследованиях было показано, что в популяции детей, излеченных от НБ, риск возникновения вторичных злокачественных опухолей (ВО) выше по сравнению с общей популяцией [1, 2]. В последние годы использование риск-адаптированной противоопухолевой терапии предопределяло возможность снижения частоты развития ВО за счет редукции интенсивности режимов лечения в группах благоприятного прогноза. Однако данные анализа литературы указывают на отсутствие достижения плато в частоте возникновения ВО у представленной когорты больных, более того складывается впечатление об увеличении частоты регистрируемых случаев, что обуславливает необходимость продолжения динамического наблюдения и более детального изучения факторов риска [3].

Клинический случай

Мальчик М., от первой беременности, первых родов. Роды срочные, оценка по шкале Ангар — 8/8 баллов, масса тела при рождении — 2450 г, рост — 47 см. В родильном доме в возрасте 6 дней при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) диагностировано новообразование брюшной полости. В целях уточне-

ния локализации патологического процесса выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП), выявлено объемное образование верхнего полюса правой почки размерами $3 \times 3 \times 4$ см с неравномерным контрастированием. Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» для дообследования. При осмотре в верхних отделах живота справа пальпировалось плотноэластическое, безболезненное, умеренно смещаемое образование. По данным лабораторных исследований диагностирована анемия II степени, выявлено умеренное повышение нейронспецифической енолазы (NSE) и ферритина, уровни дериватов катехоламинов в моче (ванилилминдальная (ВМК) и гомованилиновая (ГБК) кислоты) были в пределах возрастной нормы. По результатам КТ ОБП (в возрасте 28 дней) диагностировано увеличение размеров новообразования до $43 \times 48 \times 54$ мм, прилежащее к правой доле печени, головке поджелудочной железы, верхнему полюсу правой почки (без признаков инвазивного роста), очаговые изменения в правой доле печени (S4a, S8) вторичного характера до 4 мм. По результатам сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МЙБГ) получены данные за наличие МЙБГ-позитивного образования правого надпочечника и очаговых образований паренхимы печени.

Мальчику выполнено удаление образования правого надпочечника, диагностирована низкодифференцированная НБ с высоким индексом митоз-кариорексис. Молекулярно-генетическое исследование методом FISH показало отсутствие амплификации гена N-тус, делеции 1р.

С учетом полученных результатов поставлен диагноз: НБ правого надпочечника IVS стадии без молекулярно-генетических поломок. Согласно рекомендациям NB-2004, пациент отнесен в группу динамического

наблюдения. В течение 1,5 мес размеры образования надпочечника, количество и размеры очаговых образований печени оставались без динамики.

При контрольном обследовании в возрасте 3 месяцев выявлено нарастание суточной экскреции метаболитов катехоламинов в моче (ВМК, ГВК) и уровня NSE. По результатам сцинтиграфии с МЙБГ отмечено увеличение количества очаговых МЙБГ-позитивных образований печени, а также выявлено очаговое МЙБГ-позитивное образование мягких тканей в верхней трети правого бедра. Выполнена биопсия вновь выявленного очага, подтвержден метастаз НБ.

С учетом прогрессирования заболевания в IV стадию была инициирована терапия согласно рекомендациям NB-2004 для промежуточной группы риска. Проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) в соответствии с рекомендациями протокола значимых отклонений не было, переносимость лечения была удовлетворительной. В качестве поддерживающей терапии проведено 9 курсов изотретиноином. По результатам контрольного обследования после завершения лечения констатирована полная ремиссия. Кумулятивные дозы этопозиды и доксорубицина составили 200 мг/м² и 48 мг/м² соответственно.

Через 7 мес после завершения поддерживающей терапии (в возрасте 2 лет 5 месяцев) в экстренном порядке с подозрением на пневмонию госпитализирован в стационар по месту жительства с жалобами на лихорадку, влажный кашель, рвоту. При поступлении имела место дыхательная недостаточность II степени. Выполнена КТ органов грудной клетки: диагностировано объемное образование верхнего этажа переднего средостения размерами 10 × 8 × 10 см, полный ателектаз левого легкого за счет сдавления структур корня левого легкого, двусторонний гидроторакс (0,4–0,5 л). Данных за периферическую лимфаденопатию не получено. УЗ-признаков поражения ОБП и малого таза не получено. Выполнена биопсия образования средостения и по данным гистологического и иммуногистохимического исследований поставлен диагноз: Т-лимфобластная лимфома. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

По результатам проведенного дообследования подтвержден диагноз Т-лимфобластной лимфомы с поражением шейных, надключичных, подмышечных лимфатических узлов слева, левого легкого, плевры, средостения, печени (III стадия). Данных за рецидив НБ не получено.

ПХТ проведена согласно протоколу EuroLB2014 в полном объеме, достигнута полная ремиссия. Поддерживающая химиотерапия продолжена по месту жительства.

Из особенностей развития ребенка за период наблюдения следует отметить выраженное отставание психомоторного развития: не понимает обращенную речь, говорит звуками, внимание рассеяно, команды не выполняет, в контакт не вступает, со сверстниками не играет. По результатам осмотра врача-невролога нельзя исключить аутизм.

По данным таргетного высокопроизводительного секвенирования патогенных и вероятно патогенных вариантов генов наследственного рака не выявлено.

Обсуждение

По данным литературы, ВО после лечения НБ встречаются с частотой около 1 % среди общего числа выживших пациентов [3, 4]. При этом с увеличением времени наблюдения частота случаев ВО возрастает как в группах терапии высокого, так и низкого риска [3–6]. А. Martin et al. указывают на крайне высокую частоту ВО для пациентов высокой группы риска, которая с периодом наблюдения более 10 лет составила 34,2 % [7].

Результаты проведенного анализа литературных данных за период с 1948 по 2011 г. по случаям развития ВО с акцентом на частоту случаев лейкоз/лимфома у детей с НБ приведены в таблице.

По данным самого крупного исследования М.А. Applebaum et al. с включением 5987 пациентов, средний возраст больных с развитием ВО после терапии НБ (были включены все группы риска) составил 6,7 года с интервалом от 9 месяцев до 23,6 года, а средняя длительность наблюдения до развития вторичного новообразования составила 41 мес (интервал от 1 до 223 мес) [4]. При этом авторы отмечают значимую разницу в частоте регистрируемых случаев ВО в зависимости от времени проведения противоопухолевой терапии по поводу НБ (до 2006 г.) [4]. В соответствии с проведенным анализом литературных данных к факторам риска ВО относят использование лучевой терапии, высокодозной химиотерапии, радиотерапии ¹³¹I-МЙБГ [3, 4, 7]. Тем не менее достоверно оценить вклад каждого из перечисленных факторов ввиду малочисленности изучаемой когорты больных не представляется возможным [3, 4, 6–11]. В публикациях некоторых исследователей обсуждается значение использования ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих агентов [10, 12]. В частности, при достижении кумулятивной дозы этопозиды > 5000 мг/м² вероятность риска развития вторичного острого миелобластного лейкоза составляет < 1 % [12]. По данным других авторов, вероятность его развития у пациентов с солидными опухолями выше, если доза эпиподофиллотоксинов была от 1200 до 6000 мг/м² или доза антрациклинов превышала 170 мг/м² [13]. Наиболее частым видом ВО после лечения НБ является лейкоз/лимфома [1], но также описаны случаи развития мягкотканых сарком, карцином, опухолей центральной нервной системы, нефробластом, гепатобластом, остеогенных сарком [2, 3, 6].

Интересным фактом является развитие ВО и у детей с НБ, получавших противоопухолевую терапию для низкой и промежуточной групп риска, а также отнесенных в группу наблюдения, что определяет наличие иных факторов риска, в том числе генетическую предрасположенность. Путем геномного секвенирования у ряда пациентов диагности-

ВО у детей, перенесших противоопухолевую терапию по поводу НБ
Secondary tumors in children undergoing antitumor therapy for NB

Авторы <i>Autors</i>	Число пациентов <i>Number of patients</i>	Группа риска <i>Risk group</i>	МЙБГ-терапия <i>MIBG-therapy</i>	Лучевая терапия <i>Radiation therapy</i>	Медиана времени до развития ВО, мес <i>Median time to the development of secondary tumors, month</i>	Период наблюдения <i>Period observations</i>	Количество ВО <i>Number of secondary tumors</i>	Число случаев «лейкоз/лимфома» <i>Number of cases of "leukemia/lymphoma"</i>
M.A. Applebaum et al. [4]	5987	Все <i>All</i>	Нет данных <i>No data</i>	Нет данных <i>No data</i>	41	1990–2010	43	8
M.A. Applebaum et al. [3]	2801	Все <i>All</i>	Нет <i>Not</i>	41,6 %	139	1973–2006	34	6
S.M. Federico et al. [1]	646	Все <i>All</i>	Нет <i>Not</i>	47 %	128	1961–2005	21	4
A. Garaventa et al. [8]	119	Высокий <i>High</i>	Да <i>Yes</i>	0	12,5	1984–2001	5	2
K.E. Huibregtse et al. [9]	644	Высокий <i>High</i>	Да <i>Yes</i>	0	68,5	1984–2014	19	11
B.H. Kushner et al. [6]	184	Высокий <i>High</i>	Нет <i>Not</i>	87,5 %	17	1990–2006	8	7
C. Laverdière et al. [2]	954	Все <i>All</i>	Нет <i>Not</i>	Нет данных <i>No data</i>	60	1970–1986	13	2
A. Martin et al. [7]	87	Высокий <i>High</i>	Нет <i>Not</i>	100 %	72	1991–2011	10	6
C. Rubino et al. [5]	544	Все <i>All</i>	Нет <i>Not</i>	92 %	234	1948–1986	12	1

рованы различные изменения в генах, участвующих в репарации ДНК, например ДНК XRCC3 (rs861539) и MSH2 (rs17036651), которые были идентифицированы как потенциально предрасполагающие к развитию ВО [4, 14]. Статистической достоверности ни для одного из определяемых генов выявлено не было, что говорит о необходимости продолжения исследований в больших когортах пациентов [4, 14].

Заключение

В соответствии с имеющимися данными случаи развития ВО являются достаточно редким осложнением первичного противоопухолевого лечения, которые тем не менее регистрируются во всех группах риска вне зависимости от объема проводимой терапии. Нельзя исключить вклад генетически детер-

минированных факторов, что требует продолжения исследований в данной области.

В представленном нами клиническом случае следует отметить очень ранние сроки возникновения Т-лимфообластной лимфомы после завершения химиотерапии по поводу НБ (7 мес) и отсутствие облигатных факторов риска, обсуждаемых в литературе. Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют достоверно высказаться о генезе повторного случая злокачественной опухоли у пациента.

Наше наблюдение подчеркивает необходимость проведения длительного наблюдения за излеченными пациентами с НБ с проспективной регистрацией случаев возникновения вторичных злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Federico S.M., Allewelt H.B., Spunt S.L., Hudson M.M., Wu J., Billups C.A., Jenkins J., Santana V.M., Furman W.L., McGregor L.M. Subsequent malignant neoplasms in pediatric patients initially diagnosed with neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(1):e6–12. doi: 10.1097/mpb.000000000000148.
- Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J.G., Stovall M., Diller L.R., Cheung N.K., Wolden S., Robison L.L., Sklar C.A. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(16):1131–40. doi: 10.1093/jnci/djp230.
- Applebaum M.A., Henderson T.O., Lee S.M., Pinto N., Volchenboum S.L., Cohn S.L. Second malignancies in patients with neuroblastoma: the effects of risk-based therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):128–33. doi: 10.1002/pbc.25249.
- Applebaum M.A., Vaksman Z., Lee S.M., Hungate E.A., Henderson T.O., Londone W.B., Pinto N., Volchenboum S.L., Park J.R., Naranjo A., Hero B., Pearson A.D., Stranger B.E., Cohn S.L., Diskin S.J. Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2017;72:177–85. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.022.
- Rubino C., Adjadj E., Gurerin S., Guibout C., Shamsadin A., Dondon M.-G., Valteau-Couanet D., Hartmann O., Hawkins M., de Vathaire F. Long-term risk of second malignant neoplasm after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003;107:791–6. doi: 10.1002/ijc.11455.
- Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Qin L.X., Yataghena K., Jhanwar S.C., Cheung N.K. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:17–22. doi: 10.1002/pbc.21931.
- Martin A., Schneiderman J., Helenowski I.B., Morgan E., Dilley K., Danner-Koptik K., Hatahet M., Shimada H., Cohn S.L., Kletzel M., Hijiya N. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1350–6. doi: 10.1002/pbc.25033.
- Garaventa A., Gambini C., Villavecchia G., Cataldo A., Bertolazzi L., Pizzitola M.R., de Bernardi B., Haupt R. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2002;97(5):1332–8. doi: 10.1002/cncr.11167.
- Huibregtse K.E., Kieuhoa T.V., Du Bois S.G., Fetzko S., Neuhaus J., Batra V., Maris J.M., Weiss B., Marachelian A., Yanik G.A., Matthay K.K. Incidence and risk factors for secondary malignancy in patients with neuroblastoma after treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Cancer* 2016;66:144–52. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.017.
- Moroz M., Machin D., Faldum A., Hero B., Ichihara T., Mosseri V., Ladenstein R., de Bernardi B., Rubie H., Berthold F., Matthay K.K., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D.J., Cohn S.L., London W.B. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2011;47(4):561–71. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.022.
- Sandoval C., Pui C.H., Bowman L.C., Heaton D., Raimondi S.C., Behm F.G., Head D.R. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 1993;11(6):1039–45. doi: 10.1200/JCO.1993.11.6.1039.
- Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., Heller G., Jhanwar S.C. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2016;34(12):3880–9. doi: 10.1200/jco.2016.34.12.3880.
- Hijiya N., Ness K.K., Ribeiro R.C., Hudson M.M. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer* 2016;115(1):23–35. doi: 10.1002/cncr.23988.
- Barr E., Applebaum M. Genetic predisposition to neuroblastoma. *Children* 2018;5(9):119. doi:10.3390/children5090119.

Статья поступила в редакцию: 11.11.2019. Принята в печать: 06.02.2020.
Article was received by the editorial staff: 11.11.2019. Accepted for publication: 06.02.2020.

Проблема терапии анефрированных пациентов с опухолью Вильмса

Р.И. Изможерова¹, С.А. Кулева¹, С.В. Иванова¹, Э.Д. Гумбатова¹, Е.М. Сенчуров¹, А.И. Осипов²,
С.А. Сарычев², А.Г. Трофимова², Н.Д. Фасеева¹, Е.А. Михайлова¹, К.М. Борокшинова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Рина Игоревна Изможерова izmozherova@yandex.ru

Двустороннее поражение почек при нефробластоме встречается достаточно редко и составляет около 5 % от общего числа больных. Современная стратегия лечения детей с билатеральной опухолью Вильмса требует комплексного подхода. Важной задачей является сохранение как можно большей части почечной паренхимы, которой будет достаточно для нормальной работы почек и развития ребенка. Однако при субтотальном поражении почек органосохраняющее лечение не всегда возможно. В таком случае единственной куративной опцией становится двусторонняя нефрэктомия с последующей непрерывной заместительной почечной терапией. На сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи проведения адъювантной химиотерапии у детей, находящихся на перитонеальном диализе. В статье представлен клинический случай проведения специфической терапии препаратом топотекан в монорежиме ребенку после двусторонней нефрэктомии, носителю перитонеального диализного катетера, на фоне прогрессирования основного заболевания.

Ключевые слова: дети, билатеральная опухоль Вильмса, двусторонняя нефрэктомия, заместительная почечная терапия, топотекан

Для цитирования: Изможерова Р.И., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Осипов А.И., Сарычев С.А., Трофимова А.Г., Фасеева Н.Д., Михайлова Е.А., Борокшинова К.М. Проблема терапии анефрированных пациентов с опухолью Вильмса. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):120–5.

Treatment problem of anephric patients with Wilms tumor

R.I. Izmozherova¹, S.A. Kuleva¹, S.V. Ivanova¹, E.D. Gumbatova¹, E.M. Senchurov¹, A.I. Osipov²,
S.A. Sarychev², A.G. Trofimova², N.D. Faseeva¹, E.A. Mikhailova¹, K.M. Borokshinova¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Bilateral nephroblastoma is rare and is about 5 % of the total number of patients. The modern strategy of treatment children with bilateral Wilms tumor requires a comprehensive approach. An important task is to preserve as much of the renal parenchyma as possible, which will be sufficient for normal kidney function and development of the child. However, in subtotal kidney damage organ-preserving treatment is not always possible. In this case, the only curative option is bilateral nephrectomy followed by continuous renal replacement therapy. To date, the literature describes isolated cases of adjuvant chemotherapy in children on peritoneal dialysis. The article presents a clinical case of specific therapy with topotecan for a child after bilateral nephrectomy, a carrier of peritoneal dialysis catheter on the background of progression of the underlying disease.

Key words: children, bilateral Wilms tumor, bilateral nephrectomy, renal replacement therapy, topotecan

For citation: Izmozherova R.I., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Osipov A.I., Sarychev S.A., Trofimova A.G., Faseeva N.D., Mikhailova E.A., Borokshinova K.M. Treatment problem of anephric patients with Wilms tumor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):120–5.

Информация об авторах

Р.И. Изможерова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая детским онкологическим отделением, 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 детского онкологического отделения, 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 детского онкологического отделения 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 хирург, онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>
 А.И. Осипов: к.м.н., доцент, врач-детский уролог-андролог, заведующий 1-м хирургическим отделением СПбГПМУ, e-mail: a-osipov@bk.ru
 С.А. Сарычев: врач-детский уролог-андролог 1-го хирургического отделения СПбГПМУ, e-mail: serg_sarychev@mail.ru
 А.Г. Трофимова: врач-нефролог отделения диализа СПбГПМУ, e-mail: arina_trofimovaorg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3219-5466>, SPIN-код: 3566-3330
 Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>
 Е.А. Михайлова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186
 К.М. Борокшинова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

Information about the authors

R.I. Izmozherova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710
 S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of Pediatric Oncology Department, 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 Pediatric Oncology Department, 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 Pediatric Oncology Department 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 Pediatric Oncology Department 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.I. Osipov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatric Urologist-Andrologist, Head of 1st Surgical Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: a-osipov@bk.ru
 S.A. Sarychev: Pediatric Urologist-Andrologist 1st Surgical Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: serg_sarychev@mail.ru
 A.G. Trofimova: Nephrologist Dialysis Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: arina_trofimovaorg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3219-5466>, SPIN-code: 3566-3330
 N.D. Faseeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department 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>
 E.A. Mikhailova: Clinical Resident of the Pediatric Oncology Department 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
 K.M. Borokshinova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department 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

Р.И. Изможерова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации
 С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи
 С.В. Иванова: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации
 Э.Д. Гумбатова, Е.М. Сенчуров: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи
 А.И. Осипов, С.А. Сарычев: ведение больного, участие в оперативном этапе лечения
 А.Г. Трофимова: ведение пациента в послеоперационном периоде
 Н.Д. Фасеева, Е.А. Михайлова, К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

Authors' contributions

R.I. Izmozherova: article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization
 S.A. Kuleva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific edition of the article
 S.V. Ivanova: management of the patient, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization
 E. D. Gumbatova, E.M. Senchurov: management of the patient, review of publications on the topic of the article
 A.I. Osipov, S.A. Sarychev: patient management, participation in the operational stage of treatment
 A. G. Trofimova: management of the patient in the postoperative period
 N.D. Faseeva, E.A. Mikhailova, K.M. Borokshinova: reviewing of publications on the article's topic, writing the text of the article, preparing the visualization

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

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

Введение

Оценивая клиническую модель исследования рака, предложенную Knudson в 1971 г., следует отметить, что опухоль Вильмса является одним из лучших примеров, подтверждающих двухступенчатую гипоте-

зу канцерогенеза, согласно которой первая мутация происходит в половой клетке, которая наследуется из поколения в поколение. Мутация альтернативного гена в гомологичной хромосоме уже соматической клетки ткани — мишени носителя (вторая ступень)

обеспечивает переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние, что является непосредственной причиной злокачественной трансформации клетки (рис. 1).

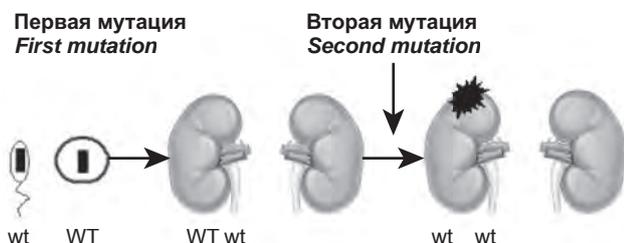


Рис. 1. Молекулярно-генетический механизм наследственной нефробластомы (первая мутация передается через половые клетки, вторая происходит в соматических клетках)

Fig. 1. The molecular-genetic mechanism of hereditary nephroblastoma (the first mutation is transmitted through germ cells, the second occurs in somatic cells)

На практике чаще всего связь между наследственностью и возникновением нефробластомы установить не удастся. Специфическая мутация гена *WT1* определяется приблизительно у 10 % больных со спорадически возникающей опухолью Вильмса, однако при двустороннем поражении почек вероятность определения положительной мутации гена *WT1*, возникшей *de novo*, достигает 80–90 % [1].

Каждый случай билатеральной опухоли Вильмса требует индивидуального подхода к терапии. Согласно последним многоцентровым исследованиям Международного общества детской онкологии (Society of Paediatric Oncology, SIOP), в лечении пациентов с билатеральной формой заболевания рекомендовано придерживаться органосохраняющей тактики терапии, однако полная опухолевая резекция при сохранении достаточного объема нормальной почечной ткани не всегда возможна. При прогрессирующем или нерезонансном заболевании двусторонняя нефрэктомия становится неизбежной. Применение адъювантной химиотерапии у анефрированных детей изучено недостаточно, что иллюстрируется наличием скудной информации о коррекции дозы различных цитостатических препаратов при заместительной почечной терапии у данной категории пациентов [2].

Описание клинического случая

Пациентка М., с полутора лет наблюдалась по месту жительства с диагнозом «поликистоз почек». В возрасте 3 лет в связи с резким увеличением живота в размере, после осмотра хирурга по месту жительства и выявления образований почек по данным ультразвукового исследования (УЗИ), ребенок поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, где по результатам визуализирующих методов исследования и тонкоигольной биопсии образования под УЗИ-навигацией была диагностирована цитологически верифицированная билатеральная опухоль Вильмса с метастатическим поражением забрюшинных

лимфатических узлов (ЛУ), легких, наличием опухолевого тромба в нижней полой вене (НПВ), V стадия, *WT1* положительная (рис. 2). При физикальном обследовании дисморфологических особенностей, патологии развития мочеполовой системы выявлено не было.

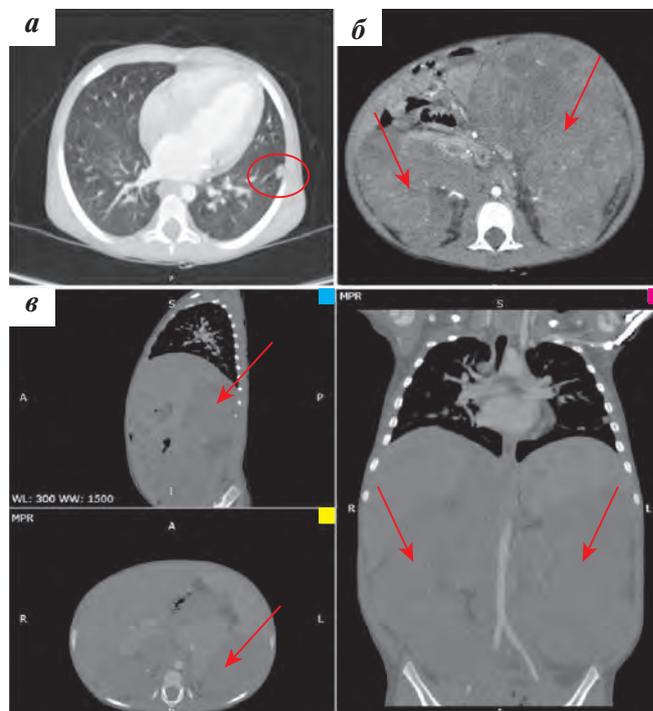


Рис. 2. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости (ОБП) с контрастным усилением. Исследование выполнено на момент поступления ребенка в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Почки субтотально замещены многоузловыми образованиями неоднородной структуры с участками некроза: справа до 111 × 92 × 190 мм ($V = 1008 \text{ мл}^3$), слева до 170 × 102 × 150 мм ($V = 1327 \text{ мл}^3$), тромб в правой почечной вене, распространяющийся в НПВ протяженностью 39 мм, метастазы в легких до 11 мм

Fig. 2. CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. The study was performed at the time of the child's entrance to the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. The kidneys are subtotally replaced by multinodular tumors of a heterogeneous structure with areas of necrosis: up to 111 × 92 × 190 mm on the right ($V = 1008 \text{ ml}^3$), 170 × 102 × 150 mm on the left ($V = 1327 \text{ ml}^3$), a thrombus in the right renal vein that extending into the inferior vena cava with a length of 39 mm, lung metastases up to 11 mm

Ребенку была немедленно начата неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ) в рамках протокола по лечению нефробластомы SIOP WT 2001.

При обследовании по завершении 6 нед ПХТ препаратами винкристин, космеген и доксорубицин был зафиксирован частичный ответ (уменьшение размеров таргетного узла справа на 85 %, слева — на 76 %, опухолевого тромба в НПВ — на 97 %), полный регресс метастазов в легких (рис. 3). Однако для органосохраняющего хирургического лечения полученного эффекта было недостаточно.

В целях дальнейшего уменьшения опухолевых масс и в надежде избежать калечащей операции было решено продолжить ПХТ в прежнем режиме. При контрольной КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением по истечении 12 нед предоперационной цитостатической терапии

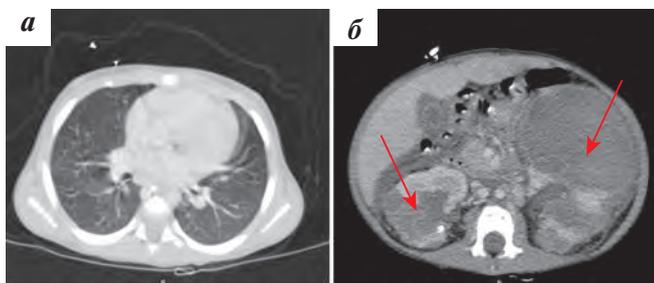


Рис. 3. КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением. На момент исследования пациентка 6 нед получала неoadъювантную ПХТ в рамках протокола SIOP WT 2001. Уменьшение билатеральной опухоли Вильмса, опухолевого тромба правой почечной вены, распространяющегося в НПВ, полный регресс метастазов в легких

Fig. 3. CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. At the time of the study, the patient received 6 weeks of neoadjuvant chemotherapy as part of the SIOP WT 2001 protocol. Decreased bilateral Wilms tumor, a tumor thrombus of the right renal vein that extending into the inferior vena cava, complete regression of lung metastases

у пациентки было отмечено лишь незначительное уменьшение билатеральной опухоли Вильмса в рамках стабилизации основного процесса (рис. 4). По данным радиологических методов исследования объем здоровой почечной паренхимы не превышал 30 % с правой и 18 % с левой стороны. Дальнейшее продолжение специфической терапии не представляло перспектив, у девочки сохранялось субтотальное замещение почек опухолевыми узлами, что исключило возможность органосохраняющего хирургического пособия.

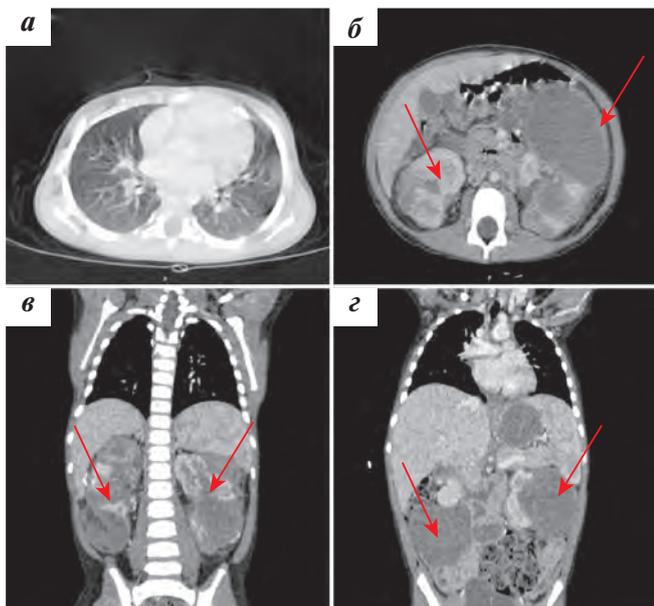


Рис. 4. КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением. На момент исследования пациентка 12 нед получала неoadъювантную ПХТ препаратами винкристин, космеген и доксорубин. КТ-картина дальнейшего незначительного уменьшения билатеральной опухоли Вильмса, опухолевого тромба в правой почечной вене, распространяющегося в НПВ в рамках стабилизации основного процесса

Fig. 4. CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. At the time of the study, the patient received 12 weeks of neoadjuvant chemotherapy with vincristine, cosmegen and doxorubicin. CT picture of a further slight decrease in the Wilms bilateral tumor, a tumor thrombus in the right renal vein that extending into the inferior vena cava as part of the stabilization of the main process

В условиях хирургического отделения СПбГПМУ пациентке была выполнена единственная возможная куративная опция — двусторонняя нефрэктомия, тромбэктомия, биопсия парааортальных ЛУ, установка гемодиализного катетера. Предоперационная подготовка ребенка заняла достаточно продолжительный период времени, в течение которого специфическая терапия не проводилась, что в свою очередь поспособствовало коллегиальному решению об одноэтапном выполнении хирургического пособия. Послеоперационный период сопровождался неоднократными эпизодами артериальной гипертензии, нарушениями водно-электролитного баланса, что требовало длительной непрерывной заместительной почечной терапии.

Морфологическая картина операционного материала правой почки была представлена фрагментами нефробластомы регрессивного типа, стромальным компонентом (менее 20%) с признаками лечебного патоморфоза в виде фокусов фиброза, кровоизлияний с отложением кальцинатов на фоне субкапсулярных и интрапаренхиматозных нефрогенных остатков, края резекции мочеточника вне опухоли. Слева — нефробластома смешанного варианта, состоящая на 55 % из бластемы, на 35 % из стромального и на 10 % из эпителиального компонентов на фоне нефрогенных остатков и хронической воспалительной инфильтрации паренхимы, края резекции мочеточника вне опухоли. Тромб в почечной вене был представлен бластемой; 10 забрюшинных ЛУ не имели признаков метастатического поражения.

На основании гистологического заключения пациентка была стратифицирована в группу промежуточного риска, локальная стадия III по SIOP.

Спустя 1,5 мес, после полного перевода на перитонеальный диализ, ребенок поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для продолжения специфической терапии.

При контрольном обследовании девочки было диагностировано бурное прогрессирование основного заболевания с метастатическим поражением забрюшинных ЛУ, печени, легких (рис. 5).

Изучив опыт зарубежных коллег по применению цитостатического аналога камптотецина у детей с нарушенной функцией почек, было решено предпринять попытку адъювантной химиотерапии в монорезиме препаратом топотекан. Девочке начат 5-дневный курс терапии топотеканом в дозировке 0,75 мг/м² в режиме ежедневной 30-минутной инфузии с контролем уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови и диализате до и после 1-го сеанса перитонеального диализа. На протяжении лечения показатели оставались стабильными. Адекватность заместительной почечной терапии рассчитывалась с учетом клиренса по мочеине Kt/V выше 1,7, где K — клиренс диализатора по мочеине (мл/мин), t — продолжительность процедуры диализа (мин), V — объем распределения мочеины (мл). На 4-й день у ребенка развились клинические проявления ротавирусной инфекции, которая в дальнейшем была подтверждена лабораторно. По этой причине курс был вынужденно прерван.

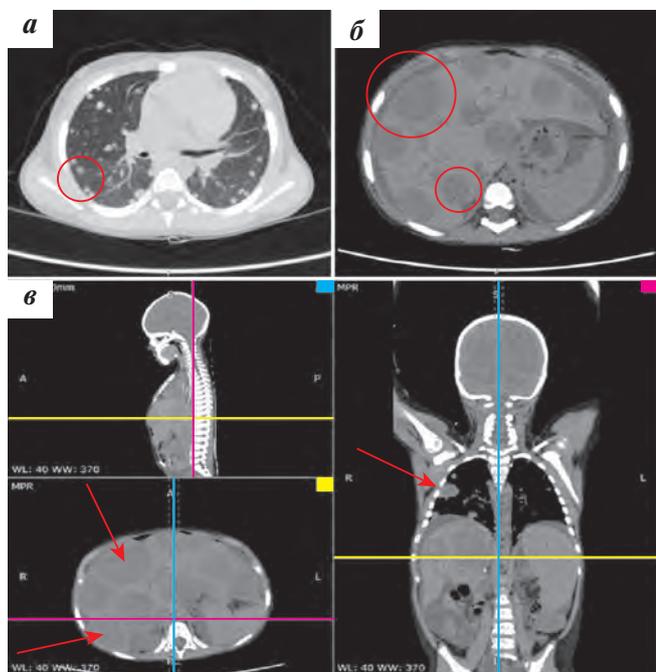


Рис. 5. КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением. На момент исследования пациентка 12 нед получала неoadъювантную ПХТ, выполнен оперативный этап лечения в объеме двусторонней нефрэктомии, тромбэктомии, биопсии забрюшинных ЛУ. КТ-картина прогрессирования основного процесса в забрюшинных ЛУ, печени, легких

Fig. 5. CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. At the time of the study, the patient received 12 weeks of neoadjuvant polychemotherapy, the surgery (bilateral nephrectomy, thrombectomy, biopsy of the retroperitoneal lymph nodes). CT picture of the progression of the main process in the retroperitoneal lymph nodes, liver, lungs

Продолжить лечение пациентки не представлялось возможным из-за дальнейшего бурного прогрессирования основного процесса. Состояние девочки стремительно ухудшалось, требовалась интенсивная заместительная, анальгетическая, симптоматическая терапия, что заставило нас отказаться от 2-го курса специфического лечения. Происходило постепенное угасание компенсаторных возможностей организма. В скором времени ребенок погиб.

Обсуждение

Нефробластома встречается и как идиопатический тип, имеющий ненаследственную и наследственную природу, и как компонент наследственных синдромов [3, 4]. Наследственно детерминированный тип опухоли Вильмса выявляется примерно у 1/3 (38 %) детей. Семейные случаи заболевания встречаются довольно редко и составляют, по данным разных авторов, от 1 до 3 %.

Соматический статус пациентки, прогрессирование основного заболевания, заместительная почечная терапия ставили под сомнение проведение адъювантной цитостатической терапии. До сих пор доступно лишь несколько сообщений о применении химиотерапии у детей, получавших диализную терапию, в которых описано использование цитостатического препарата из группы камптотецинов — топотекана.

В клинических исследованиях I фазы Колумбийского университета топотекан был описан еще в 2001 г. на экспериментальных опухолях Вильмса в мышинных моделях. На основе антиангиогенного действия редуцированных до минимальных значений доз препарат показал свою противоопухолевую эффективность [5]. Кроме того, по результатам многоцентрового исследования фазы II «Применение топотекана при рецидивах нефробластомы» под руководством М. Metzger из Института St. Jude в 2015 г. была доказана эффективность монотерапии топотеканом при условии соблюдения временного интервала введения и длительности терапии больных.

Фармакокинетика топотекана характеризуется большим объемом распределения, приблизительно в 3 раза превышающим общий объем жидкости в организме, и относительно коротким периодом полувыведения (2–3 ч). Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» AUC (Area Under the Curve) прямо пропорциональна дозе препарата. Основной путь метаболизма топотекана — обратимый pH-зависимый гидролиз лактонового кольца с образованием неактивной карбоксильной формы, которому подвергается менее 10 % введенного топотекана. После внутривенного введения кривая снижения концентрации топотекана в плазме крови носит биэкспоненциальный характер. Последние фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции почек показали, что снижение дозы топотекана с 1,5 до 0,75 мг/м² приводит к адекватной концентрации препарата в плазме и не препятствует его элиминации, что делает возможным его использование в качестве адъювантной химиотерапии у больных, находящихся на заместительной почечной терапии [2, 5].

В литературе представлен обзор по нефротоксичности противоопухолевых препаратов, коррекции их дозы при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, ассоциированными с терминальной формой хронической почечной недостаточности, проведенный ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России в 2015 г. Исследование проводилось на взрослой категории больных, находившихся на гемодиализе. В научном труде описано применение таких цитостатических препаратов, как карбоплатин, ифосфамид, циклофосфамид, этопозид, цисплатин и др. Было отмечено, что при химиотерапии пациентов, находящихся на заместительном почечном лечении, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови. Для реализации противоопухолевого ответа следует создать определенную концентрацию препарата в крови на определенное время, которую можно рассчитать по формуле Калверта:

$$\text{Доза препарата (в мг)} = [\text{AUC (в мг/мл} \times \text{мин)}] \times [\text{СКФ (в мл/мин)} + 25],$$

где AUC – концентрация препарата в крови в течение конкретного отрезка времени, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При нормальной функции почек AUC выше у пациента, получившего большую дозу лекарственного препарата, в то время как при введении одинаковых доз препарата большая AUC получена у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким образом, при расчете дозы химиопрепарата по формуле Калверта осуществляется индивидуальный подбор дозировки, оптимальной для конкретного больного в зависимости от фармакокинетики и процента выведения через мембрану диализата [6].

Выводы

В целях дальнейшего улучшения терапии больных с билатеральной опухолью Вильмса необходимо перспективное изучение генетических перестроек и их биологической роли при данном патологическом процессе, применение таких молекулярно-генети-

ческих методов исследования, как матрица сравнительной геномной гибридизации в целях выявления новых хромосомных областей, вовлеченных в ДНК опухолевых клеток.

Для пациентов с двусторонней нефробластомой, которым не представляется возможным провести органосохраняющее лечение, вопрос адъювантной химиотерапии остается открытым. В литературе описаны единичные случаи применения цитостатического лечения у детей, находящихся на диализной терапии. Представленный клинический случай применения топотекана стал попыткой использования химиопрепарата у ребенка с билатеральной опухолью Вильмса после двусторонней нефрэктомии. К сожалению, попытку нельзя считать успешной в силу вынужденного преждевременного завершения курса. Стоит отметить, что на фоне лечения не было выявлено нарушений элиминации лекарственного препарата, что говорит о целесообразности его использования в качестве терапии «спасения» данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козлова В.М., Казубская Т.П., Шароев Т.А., Кириченко О.П., Кошечкина Н.А., Моисеенко Е.И. Наследственные формы опухоли Вильмса и их медико-генетическое консультирование. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 1998;9(2):6–12. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sharoev T.A., Kirichenko O.P., Koshechkina N.A., Moiseenko E.I. Hereditary forms of Wilms tumor and their genetic counseling. Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 1998;9(2):6–12. (In Russ.)].
2. Lugtenberg R.T., Cransberg K., Loos W.J., Wagner A., Alders M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Topotecan distribution in an anephric infant with therapy-resistant bilateral Wilms tumor with a novel germline *WT1* gene mutation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(6):1039–44. doi: 10.1007/s00280-008-0694-x.
3. Ghanem M.A., van Steenbrugge G.J., Nijman R.J., van der Kwast T.H. Prognostic markers in nephroblastoma (Wilms' tumor). *Urology* 2005;65(6):1047–54. doi: 10.1016/j.urology.2004.12.005.
4. Little S.E., Hanks S.P., King-Underwood L., Jones C., Rapley E.A., Rahman N., Pritchard-Jones K. Frequency and heritability of *WT1* mutations in nonsyndromic Wilms' tumor patients: a UK Children's Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4140–6. doi: 10.1200/JCO.2004.02.136.
5. Soffer S.Z., Kim E., Moore J.T., Huang J., Yokoi A., Manley C., O'Toole K., Middlesworth W., Stolar C., Yamashiro D., Kandel J. Novel use of an established agent: Topotecan is anti-angiogenic in experimental Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2001;36(12):1781–4. doi: 10.1053/jpsu.2001.28823.
6. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология* 2015;60(4):30–5. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. Nephrotoxicity of anticancer drugs, dose adjustment in patients with lymphoproliferative and oncological diseases associated with renal failure. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2015;60(4):30–5. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.11.2019. Принята в печать: 23.03.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.11.2019. Accepted for publication: 23.03.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-126-33>

Псевдопрогрессия у пациентки с рецидивом медуллобластомы после высокодозной полихимиотерапии и лучевой терапии. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Т.В. Юхта¹, И.В. Казанцев¹, О.Г. Желудкова², Ю.В. Кушель³, Д.А. Звягинцева¹, А.Г. Геворгян¹, П.С. Толкунова¹, А.В. Козлов¹, И.Ю. Николаев¹, Е.В. Морозова¹, Ю.А. Пунанов¹, М.В. Рыжова³, И.Н. Пронин³, Т.Н. Панина³, Т.Ю. Скворцова⁴, Е.Л. Слобина⁵, Е.В. Хохлова³, Л.С. Зубаровская¹, **Б.В. Афанасьев¹**

¹Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; ²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119619, Москва, ул. Авиаторов, 38; ³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16; ⁴ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9; ⁵ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контактные данные: Татьяна Валерьевна Юхта tania.juh@gmail.com

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) входит в стандарт терапии для пациентов с медуллобластомой (МБ) младшего возраста и больных с рецидивом заболевания. Режимы ВДПХТ могут обладать нейротоксичностью, которая усиливается на фоне лучевой терапии (ЛТ). У таких пациентов в отдельных случаях могут развиваться постлучевые изменения, так называемая псевдопрогрессия (ПП), которые необходимо дифференцировать с прогрессированием заболевания.

В статье представлен клинический случай пациентки 16 лет с рецидивом МБ, получившей противорецидивную химиотерапию, ВДПХТ с ауто-ТГСК и краниоспинальную ЛТ с дополнительным облучением задней черепной ямки. Через месяц после завершения терапии появилась очаговая неврологическая симптоматика, по данным контрольного обследования наблюдалась выраженная отрицательная динамика, которая могла соответствовать прогрессированию заболевания. Тем не менее на фоне терапии глюкокортикостероидами и бевацизумабом были зафиксированы обратное развитие клинической симптоматики и выраженная положительная динамика по данным МРТ. Клиническая картина и ответ на терапию окончательно расценены как ПП заболевания. Учитывая токсичность повторной ЛТ и ВДПХТ с ауто-ТГСК, вероятность выявления таких изменений выше у пациентов с рецидивом МБ. В отсутствие морфологического подтверждения рецидива при дифференциальном диагнозе между прогрессированием заболевания и ПП необходимо ориентироваться на комплекс клинических проявлений и результатов визуализации.

Ключевые слова: медуллобластома, ранние осложнения терапии, псевдопрогрессия, лучевая терапия, высокодозная полихимиотерапия

Для цитирования: Юхта Т.В., Казанцев И.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Звягинцева Д.А., Геворгян А.Г., Толкунова П.С., Козлов А.В., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Пунанов Ю.А., Рыжова М.В., Пронин И.Н., Панина Т.Н., Скворцова Т.Ю., Слобина Е.Л., Хохлова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Псевдопрогрессия у пациентки с рецидивом медуллобластомы после высокодозной полихимиотерапии и лучевой терапии. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):126–33.

Pseudoprogression in a patient with relapsed medulloblastoma after intensive chemotherapy and craniospinal irradiation. A clinical observation and literature review

T.V. Yukhta¹, I.V. Kazantsev¹, O.G. Zheludkova², Yu.V. Kushel³, D.A. Zvyagintseva¹, A.G. Gevorgyan¹, P.S. Tolkunova¹, A.V. Kozlov¹, I.Yu. Nikolaev¹, E.V. Morozova¹, Yu.A. Punanov¹, M.V. Ryzhova³, I.N. Pronin³, T.N. Panina³, T.Yu. Skvortcova⁴, E.L. Slobina⁵, E.V. Khokhlova³, L.S. Zubarovskaya¹, **B.V. Afanasyev¹**

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

²V.F. Voyno-Yasensky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119619, Russia; ³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ⁴N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; 9 Academic Pavlov St., Saint Petersburg, 197376, Russia; ⁵Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is currently an integral part of a standard of care for younger medulloblastoma (MB) patients and MB patients with relapse. As HDCT regimens are characterized by neurotoxicity, it may add to the one of radiation therapy. Therefore, some patients may develop post-irradiation clinical symptoms and MRI changes characteristic for disease progression, pseudoprogression.

We report on a case of a 16-year old patient with relapsed MB treated by standard chemotherapy with consequent HDCT and craniospinal irradiation with a boost to cranial fossa posterior. One month after the radiation therapy was finished she developed focal neurological symptoms. The MRI and PET scan have shown cerebellar changes characteristic for disease progression. However, the therapy with corticosteroids and bevacizumab was able to resolve most clinical symptoms. The MRI scan have also shown evident positive dynamics. Therefore, the clinical course and imaging dynamics corresponded to pseudoprogression. The probability of pseudoprogression may be higher in patients with MB relapse receiving second irradiation and HDCT with auto-HSCT. As we often do not have a morphological proof of relapse, we have to distinguish between progressive disease and pseudoprogression by a complex of clinical course and imaging data.

Key words: medulloblastoma, early therapy complications, pseudoprogression, radiation therapy, high-dose chemotherapy

For citation: Yukhta T.V., Kazantsev I.V., Zheludkova O.G., Kushel Yu.V., Zvyagintseva D.A., Gevorgyan A.G., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Punanov Yu.A., Ryzhova M.V., Pronin I.N., Panina T.N., Skvortcova T.Yu., Slobina E.L., Khokhlova E.V., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Pseudoprogression in a patient with relapsed medulloblastoma after intensive chemotherapy and craniospinal irradiation. A clinical observation and literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(2):126–33.

Информация об авторах

Т.В. Юхта: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>, SPIN-код: 2552-7003

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

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: clelud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: yury@kuzsel.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>

Д.А. Звягинцева: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

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

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

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

И.Ю. Николаев: врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>

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

Ю.А. Пуананов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

И.Н. Пронин: академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: pronin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Т.Н. Панина: к.м.н., научный сотрудник отделения морфологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: panina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3582-8866>

Т.Ю. Скворцова: к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>

Е.Л. Сlobина: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований РНЦРП, e-mail: e.slobina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>

Е.В. Хохлова: врач-радиолог НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: ekhokhlova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2249-2416>

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

Б.В. Афанасьев: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: bmt-director@1spbgnu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

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

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

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate of V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children; e-mail: clelud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: yury@kuzsel.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>

D.A. Zvyagintseva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

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

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

- A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
- I.Yu. Nikolaev: Medical Visualization Specialist I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: ilya511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
- E.V. Morozova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
- Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: punanovy55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
- M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuropathology N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
- I.N. Pronin: Academician of Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: pronin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>
- T.N. Panina: Cand. of Sci. (Med.), Research Associate Department of Neuropathology at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: panina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3582-8866>
- T.Yu. Skvortcova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate Department of Neurovisualisation at N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>
- E.L. Slobina: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate of Pediatric Cancer Complex Treatment Methods Laboratory, Member of a Research Department for Innovations in Cancer Chemo- and Radiotherapy at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: e.slobina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>
- E.V. Khokhlova: Radiologist Department of Neurovisualisation at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: ekhokhlova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2249-2416>
- L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
- B.V. Afanasyev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: bmt-director@lspbmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Вклад авторов

- T.B. Юхта: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
- I.B. Казанцев: ведение больных, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи
- O.G. Желудкова: ведение больных, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи
- Ю.В. Кушель, П.С. Толкунова, А.В. Козлов: ведение больных, научное редактирование статьи
- D.A. Звягинцева: ведение больных, разработка дизайна статьи, написание текста статьи
- A.G. Геворгян: ведение больных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
- И.Ю. Николаев, М.В. Рыжова, Т.Н. Панина, Е.Л. Слобина, Е.В. Хохлова: ведение больных, сбор научного материала
- Е.В. Морозова, Ю.А. Пуанов: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
- И.Н. Пронин, Т.Ю. Скворцова: ведение больных, сбор научного материала, научное редактирование статьи
- Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

- T.V. Yukhta: article design development, patient management, 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
- I.V. Kazantsev: patient management, article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article
- O.G. Zheludkova: patient management, article design development, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article
- Yu.V. Kushel, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov: patient management, scientific edition of the article
- D.A. Zvyagintseva: patient management, article design development, writing the text of the article
- A.G. Gevorgyan: patient management, article design development, scientific edition of the article
- I.Yu. Nikolaev, M.V. Ryzhova, T.N. Panina, E.L. Slobina, E.V. Khokhlova: patient management, collection of scientific material
- E.V. Morozova, Yu.A. Punanov: article design development, scientific edition of the article
- I.N. Pronin, T.Yu. Skvortcova: patient management, collection of scientific material, scientific edition of the article
- L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev: article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может использоваться в рамках протоколов лечения пациентов с медуллобластомой (МБ) как у детей младшего возраста [1], так и у пациентов с резистентным течением или рецидивом заболевания [2]. Режимы ВДПХТ, в том числе на основе тиотепы, сами по себе обладают нейротоксичностью [3], которая может усиливаться при сочетании ВДПХТ с облучением. Лучевая терапия (ЛТ) входит в стандарт лечения как большинства первичных пациентов с МБ, так и больных с рецидивом заболевания. В последнем случае значительная часть пациентов

получают ЛТ повторно, что усиливает ее токсичность, в том числе достоверно выше частота постлучевых некрозов I–II степени [4]. Учитывая сходство патогенеза и клинических проявлений, сложность дифференцировки и отсутствие однозначного определения псевдопрогрессии (ПП) [5, 6], можно предположить большую частоту ПП после повторной ЛТ.

ПП описана как осложнение ЛТ у пациентов с глиомами, проявляющееся в виде увеличения в размерах области накопления контрастного препарата при компьютерной (КТ)/магнитно-резонансной (МРТ) томографии или появления в ближайшие сроки после завершения ЛТ новых очагов, способных к спонтанной инволюции при дальнейшем динамическом

наблюдении [7]. У пациентов с МБ развитие ПП описано в когортах пациентов, получивших комбинацию ВДПХТ и ЛТ [8–10]. В связи с отсутствием точных критериев, позволяющих отличить прогрессирование заболевания от ПП, диагностика может представлять сложную задачу для клинициста и радиолога [11], особенно в малочисленных группах пациентов.

В данном исследовании мы приводим клинический случай пациентки с рецидивом МБ, у которой имелись клинические и рентгенологические признаки ПП после ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ.

Описание клинического случая

Пациентка К., 16 лет. Заболевание манифестировало в возрасте 11 лет симптомами внутричерепной гипертензии (головная боль, рвота), болью в шейном отделе позвоночника. В ходе обследования (КТ, МРТ головного мозга с контрастным усилением) выявлено объемное образование в проекции задней черепной ямки (ЗЧЯ) с максимальным размером до 55 мм, явлениями окклюзионной гидроцефалии (рис. 1), в связи с чем был установлен наружный вентрикулярный дренаж. Следующим этапом выполнено удаление опухоли ЗЧЯ. Гистологическая картина охарактеризована как анапластическая эпендимома (WHO Grade III, индекс метки Ki-67 фокально около 30 %). По результатам контрольного обследования в послеоперационном периоде (рис. 2) данных за остаточную опухолевую ткань в зоне оперативного вмешательства, метастазы в структурах центральной нервной системы и опухолевых клеток в ликворе не выявлено. Таким образом, учитывая данные нейровизуализации и морфологических находок, пациентке поставлен диагноз: анапластическая эпендимома области IV желудочка, стадия R0M0. Дальнейшим этапом проведена локальная ЛТ на ложе удаленной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) 54 Гр с еженедельным введением винкристина 1,5 мг/м² (лечебная программа протокола HIT-2000). На основании данных контрольной МРТ головного и спинного мозга с контрастированием подтверждена ремиссия заболевания, а также регресс внутричерепной гипертензии. Далее проведены 10 циклов полихимиотерапии (ПХТ), по завершению которой сохранялись полные клиническая и рентгенологическая ремиссии.

Через 26 мес после оперативного лечения и 13 мес после завершения лечебной программы по данным контрольной МРТ заподозрен рецидив заболевания (по нижней-правому контуру послеоперационной кисты выявлен участок накопления контрастного препарата, размерами 6 × 5 × 5 мм). Однако по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ с ¹¹C-метионином достоверных признаков рецидива опухоли на тот момент выявлено не было (рис. 3). Учитывая небольшой размер вновь появившегося образования, отсутствие ПЭТ-метаболической активности, было принято решение о продолжении наблюдения в динамике. Спустя 1,5 мес МРТ головного мозга (рис. 4) подтвердила локальный рецидив опухоли ЗЧЯ, размеры образования стали больше.



Рис. 1. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1: а – аксиальный срез после внутривенного контрастного усиления; б – фронтальный срез; в – сагиттальный срез. Опухоль задней черепной ямки 55 мм в диаметре. Окклюзионная гидроцефалия

Fig. 1. Patient K. MRI of the brain in T1 mode: а – axial plane after contrast enhancement; б – coronal plane; в – sagittal plane. Posterior cranial fossa tumor 55 mm in diameter. Occlusive hydrocephalus

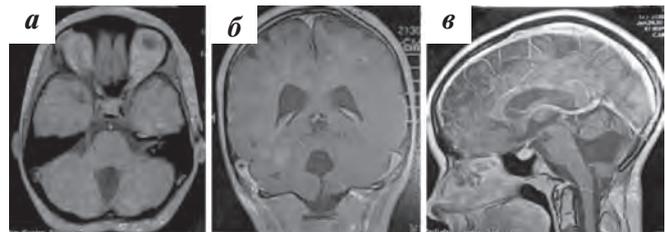


Рис. 2. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез; в – сагиттальный срез. Полный ответ

Fig. 2. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: а – axial plane; б – coronal plane; в – sagittal plane. Complete response

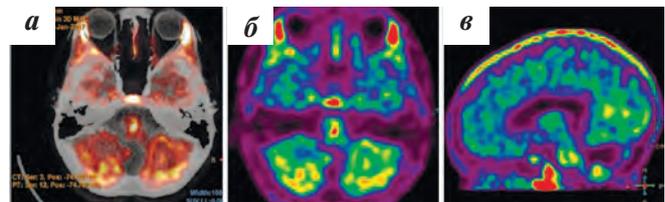


Рис. 3. Пациентка К. ПЭТ/КТ головного мозга с ¹¹C-метионином: а, б – аксиальный срез; в – сагиттальный срез

Fig. 3. Patient K. PET/CT scan of the brain with ¹¹C-methionine: а, б – axial plane; в – sagittal plane

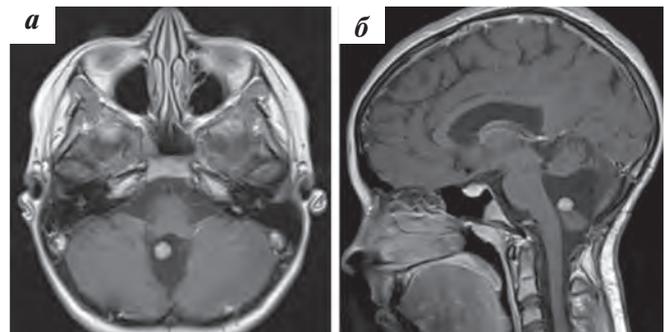


Рис. 4. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез. В проекции послеоперационно деформированного IV желудочка визуализируется очаг патологического накопления контрастного препарата размерами 10 × 8,5 × 7 мм

Fig. 4. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: а – axial plane; б – sagittal plane. In the projection of the postoperatively deformed IV ventricle the focus of pathological accumulation of the contrast agent with dimensions of 10 × 8,5 × 7 mm is visualized

Учитывая локальный характер рецидива, выполнено удаление рецидивной опухоли. При гистологическом исследовании диагноз изменен на классический вариант МБ. В связи с расхождением гистологических данных послеоперационный материал обеих операций пересмотрен в референсном центре НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Диагноз МБ подтвержден, амплификаций МУС и МУСН не обнаружено. В ходе послеоперационного обследования (МРТ) выявлены новые очаги поражения, локализующиеся в нижних отделах левой гемисферы мозжечка, что было расценено как метастазирование опухоли. Установлена стадия заболевания М2. Проведены 4 цикла противорецидивной ПХТ сочетанием карбоплатина с этопозидом, 96-часовая инфузия. МРТ после 4-го цикла ПХТ выявила выраженную положительную динамику в виде полного регресса ранее выявляемых метастазов.

В качестве консолидации полученного эффекта выполнена ВДПХТ (тиотена, карбоплатин, этопозид) с ауто-ТГСК. Учитывая объем предшествующей ЛТ, в качестве дальнейшего этапа лечения проведено краниоспинальное облучение (КСО) в редуцированной дозе (СОД – 24 Гр) с дополнительным облучением ЗЧЯ (СОД – 54 Гр) (рис. 5).

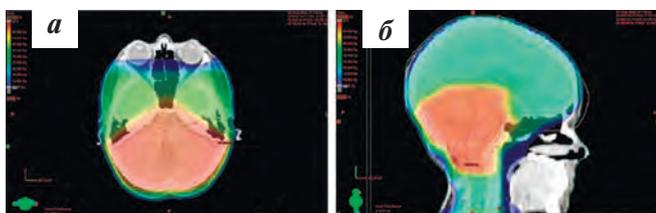


Рис. 5. Пациентка К. Суммарный план ЛТ: а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез

Fig. 5. Patient K. The total radiation therapy plan: a – axial plane; б – sagittal plane

Выполненная после завершения лечебной программы МРТ зафиксировала полный ответ на проведенное лечение (рис. 6).



Рис. 6. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме Т1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез; в – фронтальный срез. Полный ответ

Fig. 6. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: a – axial plane; б – coronal plane; в – sagittal plane. Complete response

Через месяц при контрольной МРТ с контрастированием отмечена выраженная отрицательная динамика в виде появления множественных разнокалиберных участков накопления контрастного препарата в обеих гемисферах мозжечка. В других отделах центральной нервной системы патологических очагов контра-

стирования не выявлено (рис. 7). По данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином, картина диффузной патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в корковом веществе обеих гемисфер мозжечка с индексом накопления до 2,23 (рис. 8), что с учетом данных МРТ было интерпретировано как лептоменингеальное метастазирование МБ.

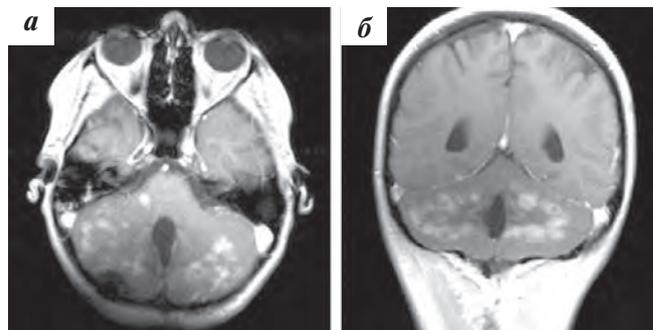


Рис. 7. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме Т1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Визуализируются множественные разнокалиберные очаговые образования в обеих гемисферах мозжечка (размерами от 2 до 11 мм), накапливающие контрастный препарат

Fig. 7. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: a – axial plane; б – coronal plane. Visualized multiple focal lesions of different sizes in both cerebellar hemispheres (sizes from 2 to 11 mm), accumulating a contrast drug

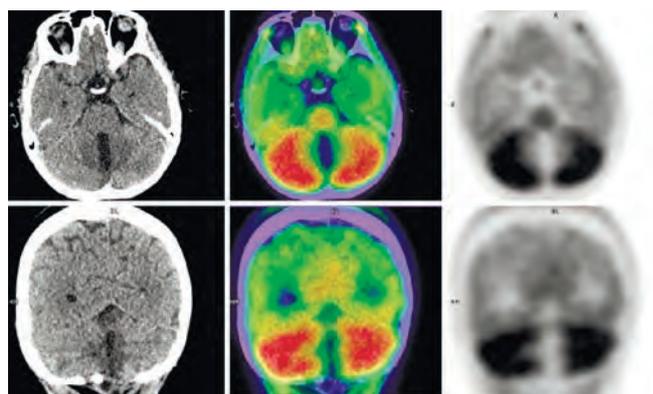


Рис. 8. Пациентка К. ПЭТ/КТ-картина диффузной патологической гиперфиксации РФП в корковом веществе обеих гемисфер мозжечка

Fig. 8. Patient K. PET/CT scan of diffuse pathological radiopharmaceutical hyperfixation in the cortex of both cerebellar hemispheres

Однако, учитывая выявленные изменения только в ЗЧЯ, отсутствие метастазирования в других отделах головного и спинного мозга, получивших меньшую дозу облучения, метастатический характер изменений вызвал сомнения. В терапии была использована комбинация глюкокортикостероидов (ГКС) (дексаметазон) и антиангиогенной терапии (бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз в 2 нед). На фоне проводимого лечения отмечены постепенное улучшение общего состояния пациентки, улучшение речи, постепенный регресс шаткости походки. Спустя 4 мес, по данным контрольной МРТ (рис. 9) была выявлена явная положительная динамика в виде уменьшения количества очагов измененного МР-сигнала в обеих гемисферах мозжечка и практически полное исчезновение накопления контрастного препарата.

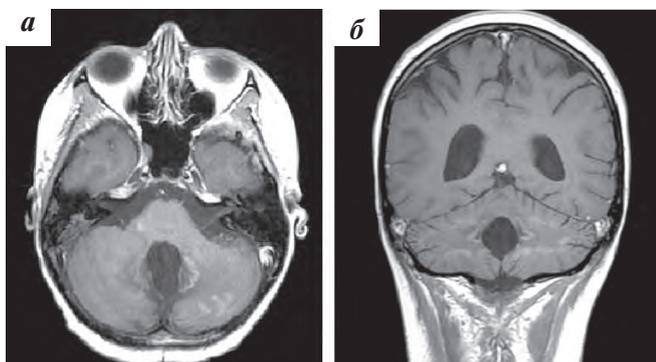


Рис. 9. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Определяется уменьшение количества очагов в обеих гемисферах мозжечка и практически полное исчезновение накопления контрастного препарата

Fig. 9. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: a – axial plane; б – coronal plane. The decrease in the number of foci in both cerebellar hemispheres and the almost complete disappearance of the accumulation of the contrast drug are determined

При исследовании спинного мозга очагов патологического контрастирования не обнаружено.

Таким образом, на основании клинических данных, положительной динамики патологического процесса в условиях отсутствия специфической терапии выявленные изменения следует трактовать как постлучевую реакцию или ПП.

Терапия ГКС и бевацизумабом, а затем монотерапия бевацизумабом длились в течение 5 мес (выполнены 13 введений бевацизумаба). При контрольных МРТ в течение последующих 14 мес признаков местного рецидива опухоли в головном мозге не определялось.

Обсуждение

В рамках текущего стандарта лечения пациентов с МБ комбинация ВДПХТ и ауто-ТГСК с ЛТ используется как у первичных пациентов младшего возраста, не достигших ответа на терапию, так и у больных с рецидивом заболевания. В последнем случае значительная часть пациентов получает ЛТ повторно, что увеличивает ее токсичность [4]. Тем не менее ЛТ остается одним из основных методов лечения рецидивов заболевания благодаря ее эффективности, которая особенно очевидна в отдельных подгруппах больных [12], что нивелирует опасность развития осложнений, в том числе ПП. Механизмы патогенеза ПП окончательно неясны. Вероятно, развитие изменений связано с повышением проницаемости сосудов и реактивным вазогенным отеком после ЛТ [13]. Считается, что в патогенезе имеет значение повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) на фоне постлучевых изменений эндотелия [14]. Точные статистические сведения о частоте ПП отсутствуют в связи с тем, что для определения данного осложнения использовались различные критерии. Тем не менее в рамках метаанализа данных о 2603 взрослых больных с глиомами, у которых после завершения лечения наблюдалась отрицательная динамика

по данным МРТ в режимах T2 и T2-FLAIR в соответствии с критериями RANO (Response Assessment in Neurooncology) [15], ПП наблюдалась в 36 % случаев. В известных случаях интервал между завершением химиолучевого лечения и прогрессированием или ПП составлял 10,5 (1,7–37,6) и 13,0 (1,2–40,0) мес соответственно [16]. Данных о частоте выявления ПП у пациентов детского возраста меньше. У детей с глиомами низкой степени злокачественности, получивших ЛТ, частота ПП может варьировать от 30 [17] до 50 % [18]. Описаны единичные случаи, в которых ПП выявлялась у больных с рецидивом эпендимомы [10, 19, 20]. У пациентов с МБ ПП описывается значительно реже и частота этого осложнения в настоящее время неизвестна. Большинство случаев ПП описаны в когортах пациентов, получивших ВДПХТ и ЛТ. Так, по данным Institute Gustave Roussy [10], ПП выявляется у 21 % больных, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с бустом на ложе опухоли до СОД 50–55 Гр. Медиана времени до выявления изменений составила 9,2 (5,6–17,3) мес после ВДПХТ и 6,8 (3,1–15,3) мес от начала ЛТ, а медиана их инволюции равнялась 8 (3–30) мес. Вторая группа включала в себя 134 пациента с МБ или супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухолью, получивших КСО (23,4 Гр) с бустом на ложе опухоли до СОД 50,4 Гр и 4 цикла ВДПХТ с поддержкой ауто-ТГСК [8]. Изменения по данным МРТ, соответствующие ПП, развились у 22 (16,5 %) пациентов. Они были выявлены с медианой в 7,8 (1,9–13) мес от начала терапии. У 7 больных наблюдалось фокальное повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях (медиана диаметра – 6 мм), в остальных случаях дополнительно выявлялось накопление контрастного вещества на T1-взвешенных изображениях (медиана диаметра – 5 мм). В большинстве случаев изменения локализовались в области моста и мозжечка. В другой когорте из 18 пациентов [9] изменения описывались как единичные мелкие очаги («снежинки») или более крупные очаги сложной формы изоинтенсивные по отношению к серому веществу на T1-взвешенных и гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях с усилением визуализации при контрастировании. При выполнении серии исследований с небольшим временным промежутком повышение интенсивности сигнала предшествовало накоплению контраста. В большинстве случаев (16 из 18) наблюдались множественные очаги поражения, у 4 пациентов с МБ дополнительно отмечалось накопление субдурального выпота. Тем не менее отсутствие у всех пациентов признаков масс-эффекта предполагает подострое течение процесса. У 4 больных наблюдалось постепенное увеличение перивентрикулярных очагов с их сливанием и появлением признаков некроза. Эти изменения были ассоциированы с отрицательной клинической динамикой. В когорте, описанной M. Fouladi et al. [8], в 73 % случаев наблюдалось обратное развитие изменений с медианой их длительности в 6,2 (1,68–23,5)

мес, и только у 14 % пациентов отмечалось развитие неврологической симптоматики. Интенсивность сопутствующей клинической картины не всегда коррелировала с изменениями на МРТ и в значительной степени варьировала. В ряде случаев симптомы развивались в сроки от 6 до 12 мес после облучения и могли проявляться развитием сонливости, очаговыми реакциями, которые объяснялись изменениями на МРТ в характерных зонах, а на более поздних сроках — нейрокognитивным дефицитом. В тяжелых случаях визуализировались сливные участки поражения перивентрикулярного белого вещества с зонами некроза, что сопровождалось тяжелыми неврологическими нарушениями, нарастающей кахексией [9].

Сроки развития ПП часто оцениваются от момента проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК. В описанном нами случае изменения наблюдались через 7 мес, что характеризуется сравнительно более ранним их развитием по сравнению с упомянутыми когортами. Однако следует принять во внимание тот факт, что сроки развития ПП в значительной степени варьировали как в рамках метаанализа [16], так и в рамках наблюдений за отдельными группами больных с МБ [8, 10]. Дифференциальный диагноз между прогрессирующим заболеванием и ПП в значительной степени затрудняется тем, что в большинстве случаев биопсия не выполняется и выводы делаются исключительно на основании данных методов нейровизуализации. До настоящего момента методика визуализации, позволяющая с точностью отличить прогрессирующее заболевание от ПП, отсутствует [21, 22]. Согласно критериям RANO для глиом высокой степени злокачественности [15], ПП более вероятна, чем прогрессирование заболевания, если отрицательная динамика регистрируется в течение 3 мес после завершения ЛТ. Этот критерий применим в тех случаях, когда изменения развиваются в области облучения (80 % изодозы) при отсутствии однозначного гистологического подтверждения прогрессирования заболевания. Описанный нами случай соответствует этому критерию. В связи с трудностями дифференциальной диагностики ПП и прогрессирования рассматривается вариант использования в качестве исходной точки МРТ-изображения, полученного сразу после завершения ЛТ [21]. В нашем случае данное исследование было выполнено и использовалось в дальнейшем для оценки динамики процесса. Несмотря на имеющиеся

сообщения о преимуществах использования в рамках дифференциальной диагностики ПЭТ с ^{11}C -метионином [23], проведение этого исследования не позволяет добиться однозначного ответа на вопрос о причинах развития ПП.

Изменения, которые развиваются при ПП, претерпевают обратное развитие, что служит одним из главных дифференциально-диагностических критериев. В значительной части случаев эти изменения не сопровождаются клинической симптоматикой и подвержены спонтанной инволюции [10]. Тем не менее в описанном нами случае наблюдалась выраженная неврологическая симптоматика, требующая терапевтического вмешательства. В лечении используются подходы, применяемые при развитии острых осложнений ЛТ, в основе которых лежит повреждение эндотелия сосудов и реактивный вазогенный отек. В 1-й линии терапии применяются ГКС, способные уменьшить степень вазогенного отека и снизить проницаемость сосудов. Учитывая роль VEGF, с точки зрения патогенеза оправданно использование бевацизумаба, способного блокировать этот фактор [14] и продемонстрировавшего свою эффективность в небольшой когорте пациентов с постлучевыми некрозами в рамках рандомизированного клинического исследования [24]. Эффективность бевацизумаба в лечении больных с ПП продемонстрирована в небольших когортах пациентов [25] и на примере отдельных клинических случаев как у взрослых [26], так и у детей с глиомами [27], получавших химиолучевую терапию. В описанном нами случае применение ГКС в сочетании с бевацизумабом, а затем монотерапии бевацизумабом также позволило эффективно купировать неврологическую симптоматику.

Заключение

Рассмотренный клинический случай демонстрирует возможность развития постлучевых изменений в форме ПП у пациентов с МБ. Учитывая токсичность повторной ЛТ и ВДПХТ с ауто-ТГСК, вероятность выявления таких изменений выше у пациентов с рецидивом заболевания. Следует отметить сложность дифференциальной диагностики ПП с прогрессирующим заболеванием. В отсутствии морфологического подтверждения рецидива следует ориентироваться на комплекс клинических проявлений и результатов визуализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abbasi A.W., Westerlaan H.E., Holtman G.A., Aden K.M., van Laar P.J., van der Hoorn A. Incidence of tumour progression and pseudoprogression in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neuroradiol* 2018;28(3):401–11. doi: 10.1007/s00062-017-0584-x.
- Tsang D.S., Murphy E.S., Lucas J.T., Lagiou P., Acharya S., Merchant T.E. Pseudoprogression in pediatric low-grade glioma after irradiation. *J Neurooncol* 2017;135(2):371–9. doi: 10.1007/s11060-017-2583-9.
- Naftel R.P., Pollack I.F., Zuccoli G., Deutsch M., Jakacki R.I. Pseudoprogression in low-grade gliomas after radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):35–9. doi: 10.1002/pbc.25179.
- Negretti L., Blanchard P., Couanet D., Kieffer V., Goma G., Habrand J.L., Dhermain F., Valteau-Couanet D., Grill J., Dufour C. Pseudoprogression after high-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation and radiation therapy in children with brain tumors: impact on survival. *Neuro Oncol* 2012;14(11):1413–21. doi: 10.1093/neuonc/nos212.
- Fouladi M., Chintagumpala M., Laningham F.H., Ashley D., Kellie S.J., Langston J.W., McCluggage C.W., Woo S., Kocak M., Krull K., Kun L.E., Mulhern R.K., Gajjar A. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high-dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4551–60. doi: 10.1200/JCO.2004.03.058.
- Brandma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453–61. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
- Foster K.A., Ares W.J., Pollack I.F., Jakacki R.F. Bevacizumab for symptomatic radiation-induced tumor enlargement in pediatric low grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):240–5. doi: 10.1002/pbc.25277.
- Miyata K., Hori T., Shimomura Y., Joko M., Takayasu M., Okumura A. Pseudoprogression successfully treated with bevacizumab in a child with spinal pilocytic astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2018;34(11):2305–8. doi: 10.1007/s00381-018-3841-7.
- Wetmore C., Herington D., Lin T., Onar-Thomas A., Gajjar A., Merchant T.E. Reirradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk of toxicity. *Cancer* 2014;120(23):3731–7. doi: 10.1002/cncr.28907.
- Gupta T., Maitre M., Sastri G.J., Krishnatry R., Shirsat N., Epari S., Sahav A., Chinnaswamy G., Patil V., Shetty P., Moiyadi A. Outcomes of salvage reirradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol* 2019;144(2):283–91. doi: 10.1007/s11060-019-03225-9.
- Tsao M.N., Li Y.Q., Lu G., Xu Y., Wong C.S. Upregulation of vascular endothelial growth factor is associated with radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(10):1051–60. doi: 10.1097/00005072-199910000-00003.
- Wick W., Chinot O.L., Bendszus M., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Revil C., Kerloeguen Y., Cloughesy T. Evaluation of pseudoprogression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18(10):1434–41. doi: 10.1093/neuonc/now091.
- Ellingson B.M., Wen P.Y., Cloughesy T.F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics* 2017;14(2):307–20. doi: 10.1007/s13311-016-0507-6.
- Wen P.Y., Chang S.M., Van den Bent M.J., Vogelbaum M.A., Macdonald D.R., Lee E.Q. Response Assessment in Neuro-Oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2439–49. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7511.
- Nguen T.K., Perry J., Sundaram A.N.E., Detsky J., Maralani P.J., Calabrese E., Das S., Sahgal A. Rescue bevacizumab following symptomatic pseudoprogression of a tectal glioma post-radiotherapy: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2019;143(3):475–81. doi: 10.1007/s11060-019-03179-y.
- Rutkowski S., Cohen B., Finlay J., Luksch R., Ridola V., Valteau-Couanet D., Hara J., Garre M.L., Grill J. Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(4):635–7. doi: 10.1002/pbc.22372.
- Ridola V., Grill J., Doz F., Gentet J.C., Frappaz D., Raquin M.A., Habrand J.L., Sainte-Rose C., Valtreau-Couanet D., Kalifa C. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer* 2007;110(1):156–63. doi: 10.1002/cncr.22761.
- Chukwueke U.N., Wen P.Y. Use of the Response Assessment in Neurooncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol* 2019;8(1):CNS28. doi: 10.2217/cns-2018-0007.
- Maritz C., Lemare F., Laplanche A., Demirdjian S., Valteau-Couanet D., Dufour C. High-dose thiotepa-related neurotoxicity and the role of tramadol in children. *BMC Cancer* 2018;18(1):177. doi: 1186/s12885-018-4090-6.
- de Wit M.C., de Bruin H.G., Eijkenbom W., Sillevs Smitt P.A., van den Bent M.J. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004;63(3):535–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000133398.11870.9a.
- Levin V.A., Bidaut L., Hou P., Kumar A.J., Wefel J.S., Bekele B.N., Grewal J., Prabhu S., Loghin M., Gilbert M.R., Jackson E.F. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1487–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- Xu W., Gao L., Shao A., Zheng J., Zhang J. The performance of ¹¹C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget* 2017;8(53):91030–9. doi: 10.18632/oncotarget.19024.
- Ellingson B.M., Chung C., Pope W.B., Boxerman J.L., Kaufmann T.J. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? Challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol* 2017;134(3):495–504. doi: 10.1007/s11060-017-2375-2.
- Thust S.C., van den Bent M.J., Smiths M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018;48(3):571–89. doi: 10.1002/jmri.26171.
- Spreafico F., Gandola L., Marchianò A., Simonetti F., Poggi G., Adduci A., Clerici A., Luksch R., Biassoni V., Meazza C., Catania S., Terenziani M., Musumeci R., Fossati-Bellani F., Massimino M. Brain magnetic resonance imaging after high-dose chemotherapy and radiotherapy for childhood brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1011–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2377.
- Нуднов Н.В., Желудкова О.Г., Мнацаканова И.В., Сидорова Е.В., Подоксенова Т.В., Шевцов А.И. Псевдопрогрессия у больного с анапластической эпендимомой после лучевой терапии. Медицинская визуализация 2018;22(2):18–24. doi.org/10.24835/1607-0763-2018-2-18-24. [Nudnov N.V., Zheludkova O.G., Mnatsakanova I.V., Sidorova E.V., Podoxenova T.V., Shevtsov A.I. Pseudoprogression in a patient with anaplastic ependymoma after radiation therapy. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2018;22(2):18–24. (In Russ.)].
- Wu C.C., Guo W.Y., Chung W.Y., Wu H.M. Tumor pseudoprogression and true progression following gamma knife radiosurgery for recurrent ependymoma. *J Chinese Med Assoc* 2016;79(5):292–8. doi: 10.1016/j.jcma.2015.10.005.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2020. Принята в печать: 24.04.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2020. Accepted for publication: 24.04.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-134-9>

Ретинобластома: история одного пациента

А.А. Яровой¹, Т.Л. Ушакова², О.В. Голубева¹, И.А. Левашов¹, С.Н. Михайлова², В.А. Яровая¹, В.Г. Поляков²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Андрей Александрович Яровой yarovoaya@yandex.ru

Актуальность. Разработка и применение новых видов лечения пациентов с ретинобластомой (РБ) является актуальной задачей как с точки зрения органосохраняющей направленности, так и со стороны купирования побочных эффектов терапии.

Цель работы – представить историю органосохраняющего лечения РБ в нашей стране и в мире на примере 1 клинического случая.

Материалы и методы. Представленный клинический случай иллюстрирует борьбу ребенка и команды различных специалистов с двусторонней РБ при применении системной полихимиотерапии, локальных офтальмологических методов лечения в виде криодеструкции и брахитерапии по не описанным ранее методикам и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Описано первое применение в России интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) мелфаланом, а также первое использование витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана после неэффективной консервативной терапии гемофтальма и отказа родителей ребенка от энуклеации. Несмотря на сохраненный после длительного многокомпонентного лечения глаз, ребенок погиб от диссеминации по центральной нервной системе второй опухоли – эстезионеуробластомы.

Результаты. Междисциплинарный подход и использование различных методов лечения позволили сохранить единственный глаз пациента.

Выводы. Применение ИВХТ стало началом нового направления в органосохраняющем лечении РБ в нашей стране. Впервые в мире была клинически подтверждена эффективность витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана в качестве лечения гемофтальма при ремиссии РБ. Использование ДЛТ может быть связано с развитием вторых опухолей, приводящих к летальному исходу.

Ключевые слова: офтальмоонкология, детская онкология, ретинобластома, интравитреальная химиотерапия, витреоретинальная хирургия, вторые опухоли, эстезионеуробластома, клинический случай

Для цитирования: Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Голубева О.В., Левашов И.А., Михайлова С.Н., Яровая В.А., Поляков В.Г. Ретинобластома: история одного пациента. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):134–9.

Retinoblastoma: a patient's story

A.A. Yarovoy¹, T.L. Ushakova², O.V. Golubeva¹, I.A. Levashov¹, S.N. Mikhailova², V.A. Yarovaya¹, V.G. Polyakov²

¹National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. Development and application of novel treatment methods for patients with retinoblastoma (Rb) is a great task since it may provide higher rates of eye salvage and reduce adverse effects of current therapy.

Aim of the study was to represent the history of Rb eye-sparing treatment in Russia and worldwide through the one clinical case.

Materials and methods. A child was treated by systemic chemotherapy, plaque brachytherapy using non-described techniques, cryotherapy and external beam radiotherapy. Intravitreal chemotherapy was approached for treatment of vitreous seeding. Vitreoretinal surgery with melphalan irrigation was successfully performed after failure of vitreous hemorrhage conservative treatment and parents' refusal to indicated enucleation. The child died from CNS disseminated esthesioneuroblastoma.

Results. The use of various treatment modalities helped to save the single eye.

Conclusions. Intravitreal chemotherapy was introduced in Russia for the first time. Performed vitreoretinal surgery with melphalan irrigation was proved to be a safe and effective technique in case of vitreous hemorrhage in the eye with Rb. External beam therapy is associated with fatal second tumors development.

Key words: ocular oncology, pediatric oncology, retinoblastoma, intravitreal chemotherapy, vitreoretinal surgery, second tumors, esthesioneuroblastoma, clinical case

For citation: Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Golubeva O.V., Levashov I.A., Mikhailova S.N., Yarovaya V.A., Polyakov V.G. Retinoblastoma: a patient's story. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):134–9.

Информация об авторах

А.А. Яровой: д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: yarovoaya@yandex; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

О.В. Голубева: к.м.н., научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: oncologymntk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1195-5032>, SPIN-код: 8711-6297

И.А. Левашов: врач-ординатор НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6949-1002>, SPIN-код: 4209-8632
 С.Н. Михайлова: заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886
 В.А. Яровая: врач-офтальмолог, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: verandreevna@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-код: 4000-0180
 В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

A.A. Yarovoy: Head of Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

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, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

O.V. Golubeva: Cand. of Sci. (Med.), Researcher Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: oncologymntk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1195-5032>, SPIN-code: 8711-6297

I.A. Levashov: Resident of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6949-1002>, SPIN-code: 4209-8632

S.N. Mikhailova: Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

V.A. Yarovaya: Ophthalmologist, Fellow of the Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-code: 4000-0180

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, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

А.А. Яровой: разработка дизайна статьи, ведение пациента, написание текста рукописи, научное редактирование статьи
 Т.Л. Ушакова: разработка дизайна статьи, сбор данных, ведение пациента, написание текста рукописи, научное редактирование статьи
 О.В. Голубева: сбор данных, ведение и подготовка визуализации пациента, анализ полученных данных
 И.А. Левашов: сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 С.Н. Михайлова: разработка дизайна статьи, ведение и подготовка визуализации пациентов, научное редактирование статьи
 В.А. Яровая: сбор данных, анализ научного материала, написание текста рукописи
 В.Г. Поляков: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.A. Yarovoy: article design, patient management, writing the text of the article, scientific edition of the article
T.L. Ushakova: article design, data collection, patient management, writing the text of the article, scientific edition of the article
O.V. Golubeva: data collection, patient management and preparation imaging data, analysis of the data obtained
I.A. Levashov: data collection, 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
S.N. Mikhailova: article design, patient management and preparation imaging data, scientific edition of the article
V.A. Yarovaya: data collection, analysis of scientific material, writing the text of the article
V.G. Polyakov: article design, scientific edition of the article

Благодарность

Лечащим врачам НИИ ДООГ НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. М.А. Осиповой и к.м.н. Н.В. Ивановой, заведующему витреоретинальным отделением НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова к.м.н. И.М. Горшкову.

Thanks

The attending physicians of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Cand. of Sci. (Med.) M.A. Osipova and Cand. of Sci. (Med.) N.V. Ivanova, Head of the Vitreoretinal Department of National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, Cand. of Sci. (Med.) I.M. Gorshkov.

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

Лечение больных ретинобластомой (РБ) предполагает междисциплинарный подход и использование различных методов лечения [1, 2]. На протяжении последних десятилетий стандарты лечения включали применение системной полихимиотерапии (ПХТ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и локальных офтальмологических методов воздействия на опухоль.

Несмотря на разнообразный терапевтический арсенал, в ряде случаев рецидивирующего течения РБ эти методы могут оказаться неэффективными, что требует проведения энуклеации глаза [3]. Кроме того, при лечении возможны серьезные осложнения, в том числе развитие вторых опухолей после ДЛТ [1, 4, 5]. Разработка и применение новых видов лечения для пациентов с РБ является актуальной задачей

как с точки зрения органосохраняющей направленности, так и со стороны купирования побочных эффектов терапии.

Цель работы – представить историю и эволюцию органосохраняющего лечения РБ, а также первое использование в отечественной и мировой практике новых локальных методов терапии на примере одного клинического случая.

Клинический случай

В июне 2008 г. родители мальчика (возраст – 12 месяцев) обратились в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с двусторонней лейкокорией. Диагностирована двусторонняя РБ, группа D. После проведения общего обследования и отсутствия признаков диссеминации опухоли выполнены 4 курса системной ПХТ (VEC), на фоне которой отмечена неполная регрессия опухоли.

В возрасте 1 года 7 месяцев в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова проведено локальное разрушение остаточной опухоли обоих глаз: правый глаз (OD) – брахитерапия (БТ) Ru-106 2 очагов с перемещением офтальмоаппликатора с очага в нижне-наружном отделе в зону проекции опухоли в верхне-наружном отделе, левый глаз (OS) – одновременная БТ двумя аппликаторами очагов в нижне-внутреннем и верхне-наружном отделах (рис. 1). Проведена криодеструкция рецидивных очагов в обоих глазах (OU) в 1 год 7 месяцев, OD – в 1 год 9 месяцев и OS – в 1 год 10 месяцев.

В возрасте 2 лет отмечена прогрессия РБ OU в виде формирования множественных ретинальных узлов, что потребовало проведения 4 курсов ПХТ препаратами 2-й линии (винкристин, ифосфамид, доксорубицин). Выявлена положительная динамика OD и развитие увеита, осложненного вторичной глаукомой OS, что стало причиной энуклеации OS. По результатам гистологического исследования OS признаков активной опухолевой ткани не выявлено.

В возрасте 2 лет и 3 месяцев отмечена прогрессия РБ OD с формированием витреальных опухолевых отсеков,

ставшая причиной проведения ДЛТ на область правой орбиты (разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 46 Гр) с достижением ремиссии в течение 1 года.

В возрасте 3 лет и 3 месяцев (апрель 2011 г.) на плановом контрольном осмотре единственного глаза (OD) визуализирован опухолевый очаг в нижне-наружном отделе ($h = 1,4$ мм), а также опухолевые включения в полости стекловидного тела (СТ) в верхне-внутреннем отделе. Ретинальный очаг успешно пролечен БТ Ru-106 (55/185 Гр). Для лечения витреальных отсеков впервые в отечественной практике в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова выполнена интравитреальная химиотерапия (ИВХТ). Введение в полость СТ мелфалана 0,016 мг в количестве 4 курсов позволило достичь полной регрессии опухоли без признаков рецидивирования при сроке наблюдения 9 мес.

В 4 года родители отмечают у ребенка внезапное полное отсутствие зрения. Диагностирован гемофтальм OD. По данным ультразвукового исследования, признаков рецидивирования опухоли не выявлено. Тем не менее рекомендовано проведение энуклеации единственного глаза, от которой родители ребенка отказались. Проводимая в течение 4 мес рассасывающая терапия не дала желаемого эффекта – отмечалось уплотнение гемофтальма с формированием шварт. Учитывая неэффективность рассасывающей терапии, угрозу осложнений, связанных с гемофтальмом, процессы фиброза, отсутствие достоверных данных о наличии активной опухоли с высокой вероятностью ее роста, а также отказ родителей от энуклеации, в качестве единственной попытки сохранить глаз было предложено проведение витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана. Родители о рисках данной тактики и возможных исходах были информированы, на немедленную энуклеацию с последующим проведением ПХТ и ДЛТ на область правой орбиты в случае интраоперационного выявления опухолевой ткани дали согласие.

В возрасте 4 лет и 4 месяцев проведена ленсэктомия с витрэктомией по технологии 25G при постоянной ирригации витреальной полости раствором мелфалана (5 мг/мл). Интраоперационно признаки опухоли не выявлены. Выполнено удаление эпиретинальных мембран и эндолазеркоагуляция с последующей тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Операцию завершили субтеноновой инъекцией мелфалана (5 мг/мл) и криовоздействием на места установки витреоретинальных портов. Материал витрэктомии был исследован гистологически: фибрин, лейкоциты и пласт клеток реснитчатого эпителия, опухолевые клетки не обнаружены. Формирование вторичной катаракты спустя 6 мес после проведенного вмешательства потребовало рассечения задней капсулы с одномоментным удалением силиконового масла. Острота зрения единственного глаза составила 0,2 при отсутствии признаков интра- и экстрабульбарного рецидивирования РБ в течение 21 мес (рис. 2).

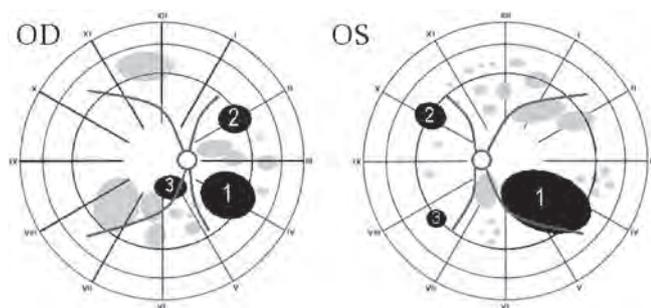


Рис. 1. Очаги РБ и дозы облучения при БТ (1 год 7 месяцев). OD: очаг № 1 ($h = 3,7$ мм; 71/354 Гр); очаг № 2 ($h = 2,4$ мм; 71/282 Гр); очаг № 3 ($h = 2$ мм). OS: очаг № 1 ($h = 4,8$ мм; 85/850 Гр); очаг № 2 ($h = 2,3$ мм; 70/282 Гр); очаг № 3 ($h = 2$ мм)

Fig. 1. Rb foci and radiation doses with BT (1 year 7 months). Right eye: lesion No 1 ($h = 3.7$ mm; 71/354 Gy); lesion No 2 ($h = 2.4$ mm; 71/282 Gy); lesion No 3 ($h = 2$ mm). Left eye: lesion No 1 ($h = 4.8$ mm; 85/850 Gy); lesion No 2 ($h = 2.3$ mm, 70/282 Gy); lesion No 3 ($h = 2$ mm)

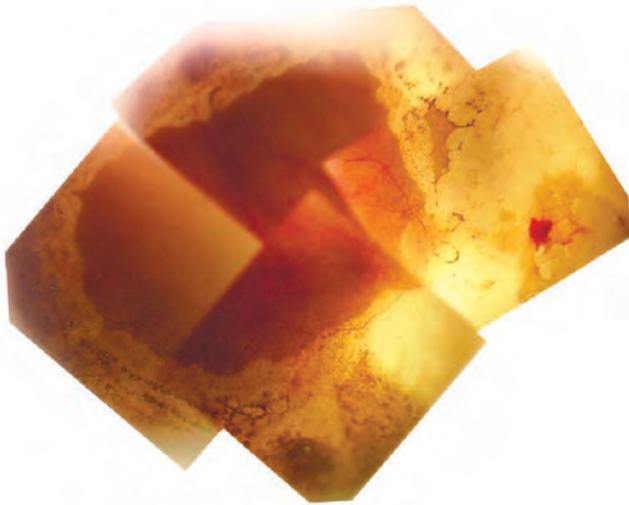


Рис. 2. Фото глазного дна OD после витрэктомии с удалением гемофтальма через 6 мес после удаления силиконового масла

Fig. 2. Fundus photo of the right eye after vitrectomy at 6 months follow-up visit after silicone oil removal

В возрасте 6 лет у мальчика отмечена заложенность носа. По месту жительства диагностирован ринит, лечение без эффекта. Проведенные для исключения гайморита магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томографии черепа выявили солидное образование полости носа с интракраниальным распространением (рис. 3). По результатам биопсии (рис. 4), диагностирована эстезионеуробластома (ЭНБ). Проведенные ПХТ и ДЛТ позволили достичь редукции опухоли с последующим хирургическим удалением очага (см. рис. 3).

В возрасте 6 лет 6 месяцев ребенок жалуется на отсутствие аппетита, головные боли, появляются тошнота и рвота. По результатам МРТ признаков рецидивирования опухоли не выявлено. Анализ спинномозговой жидкости установил диссеминацию ЭНБ по центральной нервной системе (ЦНС) (см. рис. 4). Проводится паллиативное лечение, состояние ребенка стремительно ухудшается, и он погибает в возрасте 6 лет и 7 месяцев.

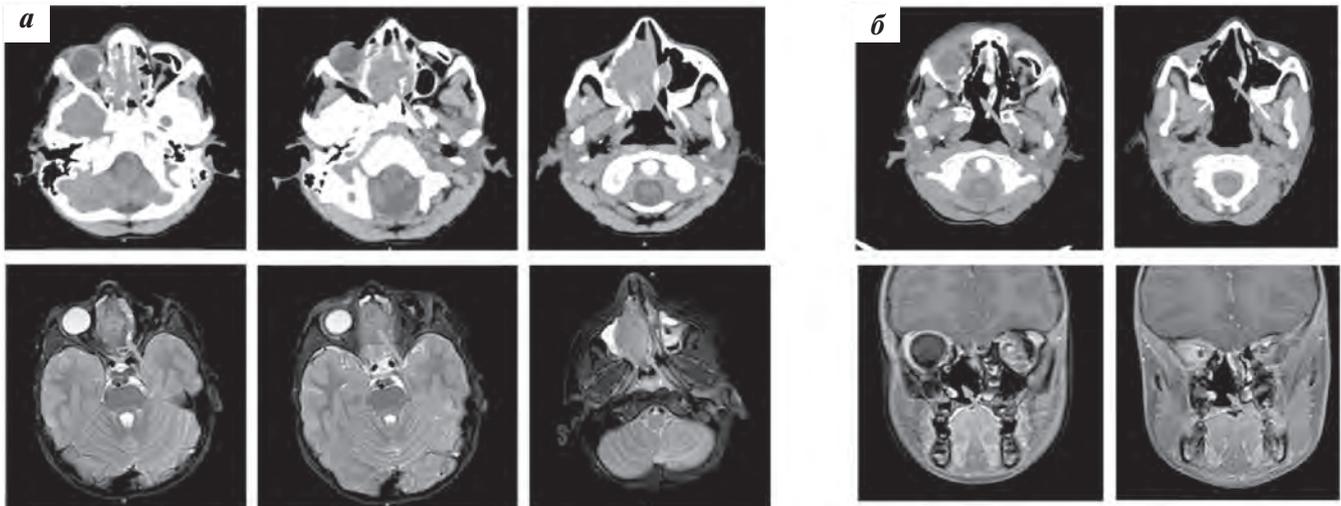


Рис. 3. КТ и МРТ ЭНБ: а – до лечения; б – после лечения

Fig. 3. CT and MRI of esthesioneuroblastoma: a – before treatment; б – after treatment

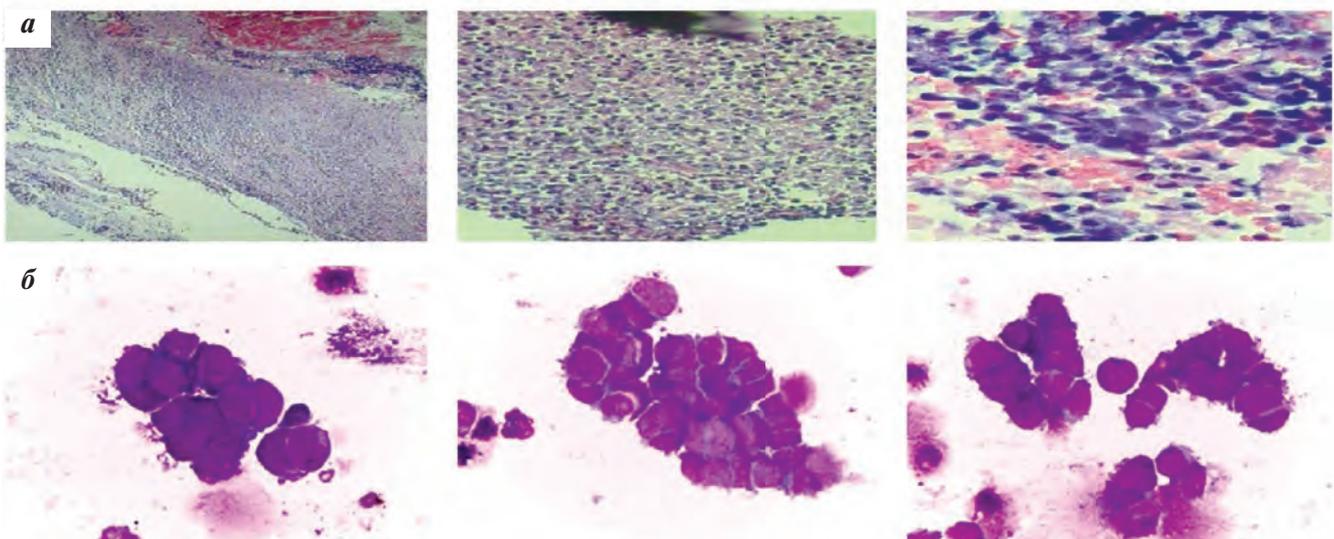


Рис. 4. Гистологическая картина опухоли: а – гистологическая картина ЭНБ; б – цитологическое исследование ликвора с клетками ЭНБ

Fig. 4. Histological picture of the tumor: a – histopathology image of esthesioneuroblastoma; б – cerebrospinal fluid cytology with malignant cells of esthesioneuroblastoma

Результаты и обсуждение

В течение многих лет парадигмой лечения РБ является системная химиотерапия, которая, однако, не всегда позволяет достичь полной регрессии опухоли. Н. Demirçi et al. [6] показали, что в большинстве случаев при использовании в органосохраняющем лечении системной химиотерапии при морфологическом исследовании в толще очага обнаруживали живые опухолевые клетки, что может быть объяснено недостаточной биодоступностью химиопрепаратов. В настоящее время данная проблема в значительной степени решается благодаря возможности доставки препаратов непосредственно к опухолевому очагу путем селективной интраартериальной химиотерапии. На момент лечения нашего пациента опыта ее применения в России не было, в связи с чем более активно использовали офтальмологические методы лечения как для консолидации основных, так и для лечения рецидивных очагов РБ. В связи с мультифокальным поражением обоих глаз нами была предпринята ранее не описанная методика БТ по одновременной фиксации 2 офтальмоаппликаторов, а также с перемещением офтальмоаппликатора в смежную зону. Такой подход показал свою эффективность и безопасность.

Витреальные опухолевые отсевы, отмеченные у ребенка в возрасте 2 лет, были пролечены ДЛТ. Формирование 2-го рецидива опухолевых отсевов в полости СТ единственного глаза исключало применение повторной ДЛТ и требовало альтернативных методов лечения. Использование ПХТ с низкой доступностью для витреальной РБ при ранее проведенной химиотерапии препаратами 2-й линии также было нецелесообразным. Учитывая наличие единичных работ по ИВХТ РБ [7], нами был выбран данный вид лечения, что позволило сохранить единственный глаз пациента и стало началом внедрения нового направления в органосохраняющем лечении РБ в нашей стране.

Значительный объем проведенной терапии, включающий как ПХТ и ДЛТ, так и многократное локальное лечение, привело к развитию гемофтальма, который при РБ может быть расценен либо как прогрессия опухоли, либо как проявление ангиопатии в результате лечения. В том или ином случае, учитывая отсутствие возможности визуализации глазного дна и контроля опухолевого процесса, такой глаз подлежит энуклеации. По данным J.L. Berry et al. [3], отсутствие визуализации глазного дна является причиной вторичной энуклеации в 37,5 % случаев. Из них в 92 % наблюдений выявляются живые опухолевые клетки, что наряду с данными [8] о высокой частоте неудач при удалении гемофтальма из полости СТ ставило под сомнение возможность сохранения глаза.

Однако, учитывая формирование гемофтальма на фоне ремиссии в течение 9 мес, а также объем ранее проведенного лечения и отказ родителей от удаления единственного глаза, было предложено проведение витрэктомии. Выполненная по схеме Suzuki и Kaneko [9, 10] витрэктомия с ирригацией мелфаланом позволила сохранить единственный глаз и обеспечить зрительные функции на уровне 0,2, что стало первым клиническим подтверждением эффективности данной методики [11].

Несмотря на сохраненный после длительного многокомпонентного лечения глаз пациента, проведенная на определенном этапе ДЛТ, вероятнее всего, явилась фатальным осложнением в виде второй опухоли в зоне облучения, кроме того, нельзя исключать и негативное влияние алкилирующих агентов, используемых в лечении первого заболевания [12].

После длительного периода успешного использования ДЛТ в лечении РБ у данного метода был выявлен ряд серьезных осложнений. Во-первых, облучение влияет на рост тканей орбиты [1], что сопровождается их деформацией. Во-вторых, ДЛТ повышает риск развития вторых опухолей у детей с мутацией гена *Rb1* [1, 4, 5]. В отсутствие результатов генетического исследования клиническая картина мультифокальной двусторонней РБ может косвенно свидетельствовать о наличии у ребенка мутации соответствующего гена [13]. Комбинация 2 факторов у нашего пациента, вероятно, стала причиной развития редкой опухоли — ЭНБ. По данным разных авторов [14, 15], уровень 5-летней выживаемости при ЭНБ составляет 45–79 %. При этом лечение ЭНБ является комбинированным, включающим проведение ПХТ, ДЛТ и хирургического удаления опухоли [15]. Описанная диссеминация ЭНБ по ЦНС является неизлечимым состоянием [16].

Заключение

На примере одного ребенка продемонстрированы индивидуальный и мультидисциплинарный подходы в лечении пациентов с РБ. Применение в данном клиническом случае ИВХТ мелфаланом показало безопасность и эффективность этого метода и стало началом нового направления в органосохраняющем лечении РБ в нашей стране. Использование витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана для лечения гемофтальма при локальной ремиссии РБ оказалось оправданным решением в качестве альтернативы энуклеации и стало первым клиническим подтверждением эффективности данного вида лечения. Тенденция по изменению отношения к ДЛТ нашла отражение и в данном клиническом случае. Отказ от применения ДЛТ при наличии альтернативных методов лечения является обоснованным решением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., White A., Zhao J., Munier F.L., Abramson D.H., Shields C.L., Chantada G.L., Njuguna F., Gallie B.L. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1(1):15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
- Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Y.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A New era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Oncopediatrics* 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866.
- Berry J.L., Kogachi K., Jubran R., Kim J.W. Loss of fundus view as an indication for secondary enucleation in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(4):e26908. doi: 10.1002/pbc.26908.
- Yu C.L., Tucker M.A., Abramson D.H., Furukawa K., Seddon J. M., Stovall M., Fraumeni J. F., Kleinerman R.A. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(8):581–91. doi: 10.1093/jnci/djp046.
- Kim J.-Y., Park Y. Treatment of retinoblastoma: the role of external beam radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1478. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1478.
- Demirci H. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 2003;121(8):1125. doi: 10.1001/archophth.121.8.1125.
- Kaneko A. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(12):601–7. doi: 10.1093/jjco/hyg113.
- Honavar S.G. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2001;119(11):1613. doi: 10.1001/archophth.119.11.1613.
- Ohshima K.-I., Kaneko T., Takagi S., Kaneko A., Yokouchi Y., Takeuchi S. Clinicopathological investigation of a retinoblastoma eye enucleated after vitreous surgery with melphalan perfusion. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(2):186–8. doi: 10.1007/s10384-008-0636-5.
- Shimoda Y., Hamano R., Ishihara K., Shimoda N., Hagimura N., Akiyama H., Kishi S., Kaneko A. Effects of intraocular irrigation with melphalan on rabbit retinas during vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(4):501–8. doi: 10.1007/s00417-007-0685-3.
- Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Gorshkov I.M., Polyakov V.G., Golubeva O.V., Gorovtsova O.V., Krivovyaz O.S. Intraocular surgery with melphalan irrigation for vitreous hemorrhage in an only eye with retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(1):17–9. doi: 10.5301/ejo.5000683.
- Solenova L.G. Second primary malignancies in cancer survivors: epidemiology, role of anticancer therapy. *Adv Mol Oncol* 2016;3(3):30–43. doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-30-43.
- Rubinfeld M., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Kitchin F.D. Unilateral vs. bilateral retinoblastoma: correlations between age at diagnosis and stage of ocular disease. *Ophthalmology* 1986;93(8):1016–9. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33629-7.
- Dulguerov P., Allal A.S., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001;2(11):683–90. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
- Carey R.M., Godovchik J., Workman A.D., Kuan E.C., Parasher A.K., Chen J., Palmer J.N., Adappa N.D., Newman J.G., Brant J.A. Patient, disease, and treatment factors associated with overall survival in esthesioneuroblastoma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(12):1186–94. doi: 10.1002/alr.22027.
- Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D., Foote R.L., Lewis J.E., Quast L.M. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993;32(5):706–15. doi: 10.1227/00006123-199305000-00002.

Статья поступила в редакцию: 04.03.2020. Принята в печать: 12.05.2020.

Article was received by the editorial staff: 04.03.2020. Accepted for publication: 12.05.2020.

Памяти профессора Бориса Владимировича Афанасьева

16 марта 2020 г. скоропостижно ушел из жизни выдающийся российский ученый, заслуженный врач Российской Федерации, прекрасный педагог, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ), доктор медицинских наук, профессор Борис Владимирович Афанасьев (рис. 1).



Рис. 1. Борис Владимирович Афанасьев

Fig. 1. Boris Vladimirovich Afanasyev

Борис Владимирович стал автором работ, которые легли в основу целого ряда фундаментальных открытий в области патогенеза злокачественных заболеваний системы крови у взрослых и детей, он одним из первых в мире выполнил исследования, подтвердившие существование миелодиспластического синдрома у детей. Его способности клинициста и талант организатора позволили ему провести первую аллогенную трансплантацию костного мозга (ТКМ) у ребенка в России, основать крупнейший в стране центр ТКМ для детей и взрослых и войти в число людей, определивших направление развития российской гематологии и трансплантологии XXI века.

Б.В. Афанасьев родился 28 августа 1947 г. в городе Даугавпилсе Латвийской ССР в семье служащих. В 1965 г. он поступил на лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова (в настоящее время — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)), который окончил в 1971 г. и которому в дальнейшем посвятил большую часть своей жизни. Начало научной и направление клинической деятельности Бориса Владимировича во многом определялись влиянием его учителя и научного руководителя, академика Владимира Андреевича Алмазова, который показал ему на личном примере возможность сочетать блестящее клиническое и научное мышление и ежедневную работу с больными с решением фундаментальных научных задач. Отправной точкой научной

деятельности Бориса Владимировича стал ряд работ по исследованию родоначальных (стволовых) клеток человека, представлявших собой на тот момент одну из наименее исследованных и наиболее многообещающих областей экспериментальной гематологии. Борис Владимирович стал руководителем одной из первых в СССР лабораторий по изучению биологии гемопоэтических клеток у пациентов с гематологическими заболеваниями. Разработанный им метод культивирования кроветворных клеток костного мозга человека «агаровая капля—жидкая среда» позволил исследовать как нормальную биологию кроветворения, так и патогенез целого спектра патологических состояний. Достиженные результаты обеспечили лаборатории под руководством Бориса Владимировича лидирующие позиции в СССР и международное признание. В 1977 г. Б.В. Афанасьев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток, изучение колониестимулирующей способности клеток костного мозга и крови гематологически здоровых лиц и больных с различными нейтропеническими состояниями», в 1978 г. результаты его исследований были успешно представлены на XVIII конгрессе Международного общества гематологов в Париже. Борис Владимирович продолжил исследования, направленные на выяснение роли и функции стволовых клеток у пациентов с различными заболеваниями. Были впервые охарактеризованы лимфоидный и миелоидный варианты бластного криза при хроническом миелолейкозе. На базе разработанной системы культивирования посредством анализа типов роста клеток-предшественников миелопоэза *in vitro* были предложены критерии дифференциального диагноза при различных видах костномозговой недостаточности, таких как апластическая анемия, миелодиспластический синдром, вторичные цитопении иммунного генеза. Изучалась возможность дифференцировки злокачественных клеток под действием малых доз цитостатических препаратов (Ага-С), интрамедуллярная регуляция гранулоцитопоэза. Под руководством Б.В. Афанасьева была опубликована первая работа, основанная на клинико-культуральных исследованиях образцов костного мозга детей с цитопениями неясного генеза, в которой эти изменения однозначно характеризовались как проявления миелодиспластического синдрома. Ранее существование этого заболевания у детей подвергалось сомнению и не выделялось в качестве отдельной нозологической единицы. В 1983 г. Борис Владимирович защитил докторскую диссертацию на тему «Грануломоноцитопоэз при остром лейкозе и бластном кризе», а в 1985 г. совместно с В.А. Алмазовым он стал автором первой в СССР монографии «Родоначальные кроветворные клетки человека», включающей данные его собственных исследований (рис. 2).

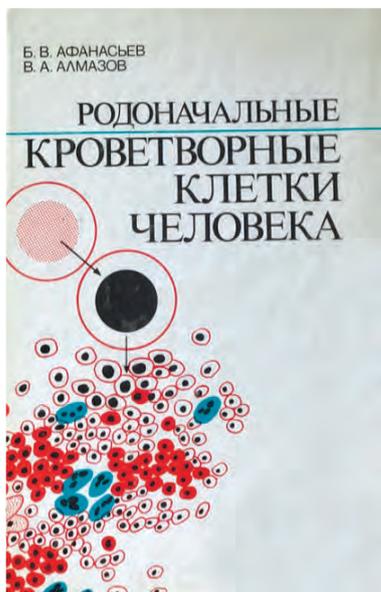


Рис. 2. Монография «Родоначалные кроветворные клетки человека»
Fig. 2. The monograph "The original hematopoietic cells of a person"

С середины 1980-х годов Борис Владимирович посвящает большую часть времени развитию метода ТКМ. Несмотря на то, что впервые он был успешно применен в 1968 г. в лечении ребенка с тяжелой формой иммунодефицита, а с начала 1980-х уже широко использовался в клиниках США и Европы, в СССР его развитие в значительной степени отставало. В 1987 г. Борис Владимирович был направлен на стажировку в Центр Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США) — ведущий центр трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), где под руководством основоположника ТКМ, в последующем Нобелевского лауреата, Эдварда Донналла Томаса работали выдающиеся специалисты в этой области. После возвращения Борис Владимирович стал руководителем первого в стране отделения ТКМ для онкологических заболеваний в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения СССР. Несмотря на сложную обстановку в стране отделение продолжало работу. Под руководством Бориса Владимировича развивались международные контакты, продолжалось сотрудничество с иностранными коллегами как в сфере науки, так и в форме обмена клиническим опытом, в первую очередь с Гамбургским университетом (профессор А. Цандер, профессор К. Винклер), что позволило в 1991 г. впервые в СССР выполнить аллогенную ТКМ ребенку с резистентным вариантом острого лимфобластного лейкоза. Это стало одной из важных вех отечественной гематологии. Значительное внимание на ранних этапах уделялось практическим аспектам ТКМ. В частности, под руководством Бориса Владимировича впервые в России был внедрен метод получения периферических стволовых клеток крови, разрабатывались методы оценки посттрансплантационного химеризма, исследовались молекулярно-биологические предикторы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Прилагались усилия для развития раз-

личных вариантов трансплантации: как аутологичной (у детей и взрослых), так и аллогенной.

В 2000 г. Борис Владимирович возвращается в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, возглавив первую в России Университетскую клинику ТКМ. В связи с отсутствием у большинства российских пациентов совместимого по генам HLA-системы сиблинга, в 2000 г. Борис Владимирович инициировал в Университете программу ТГСК от неродственного донора, которая позволила успешно провести лечение как детей, так и взрослых с различными злокачественными и наследственными заболеваниями. С 2003 г. профессор Б.В. Афанасьев возглавил первую в стране кафедру гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, обеспечивающую подготовку в России специалистов в области ТКМ, а также онкологии и гематологии (онкологи, гематологи, педиатры, трансфузиологи). Борис Владимирович вел активную педагогическую деятельность. Многие из врачей клиники начинали свой путь со студенческого научного общества, которому он всегда уделял особенное внимание. В 2007 г. профессор Б.В. Афанасьев возглавил созданный по его непосредственной инициативе и при участии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Горбачев-Фонда и Национального резервного банка первый и крупнейший на северо-западе страны НИИ ДОГиТ в составе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, который стал одной из крупнейших трансплантационных клиник Европы. Задачей Института стало внедрение новейших методов в области трансплантации, иммунотерапии и клеточной терапии, генной терапии в лечение различных заболеваний как у детей, так и у взрослых. Под руководством Бориса Владимировича Афанасьева были проведены более 4000 трансплантаций (более 400 трансплантаций в год), в том числе около 1400 у детей и подростков. За неоценимый вклад в развитие ТГСК в нашей стране в 2018 г. Б.В. Афанасьеву была вручена «Премия за выдающиеся клинические достижения» от имени Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) (рис. 3).



Рис. 3. Слева направо: президент EBMT профессор М. Моти, профессор Б.В. Афанасьев, президент Конгресса EBMT профессор М. Абекасис
Fig. 3. From left to right: EBMT President Professor M. Moti, Professor B.V. Afanasyev, President of the Congress EBMT Professor M. Abekasis

В НИИ ДОГиТ была продолжена научная и практическая работа над основными направлениями. Учитывая рост потребности в неродственных донорах, расширялось сотрудничество с Международным регистром доноров и совершенствовались методы HLA-типирования. Кроме того, Борис Владимирович Афанасьев внес основополагающий вклад в развитие Национального регистра неродственных доноров, инициировав объединение в единую систему существующих в других регионах Российской Федерации баз данных. В настоящее время объединенная база содержит до 90 000 потенциальных доноров, что позволило значительно сократить зависимость российских клиник от зарубежных регистров неродственных доноров и уменьшить затраты на поиск неродственного донора. Активно велись работы по расширению спектра показаний к аллогенной трансплантации от альтернативных доноров, в первую очередь гаплоидентичных. Широкое внедрение методов профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида позволило перейти к более широкому применению аллогенных трансплантаций от гаплоидентичного донора у взрослых и детей с различными злокачественными и незлокачественными заболеваниями. В рамках Института были созданы клинические подразделения, ориентированные на проведение ТКМ и клеточной терапии у детей и взрослых с солидными опухолями, незлокачественными (в том числе орфанными) заболеваниями. Отдельным направлением исследований всегда была оценка отдаленных результатов и отсроченной токсичности процедуры трансплантации, для снижения которой велось активное внедрение в практику режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью. Кроме того, Борис Владимирович всегда уделял особое внимание медицинской реабилитации пациентов, для обеспечения которой им было создано отдельное подразделение Института.

Помимо клинических подразделений в состав Института также входят лаборатории, предназначенные для проведения как прикладных, так и фундаментальных исследований. Это позволило выполнить научные работы, направленные на изучение роли минимальной остаточной болезни, профилактики осложнений трансплантации и посттрансплантационных рецидивов, в том числе с применением методов клеточной терапии, таргетных препаратов и методов экстракорпорального фотофереза. Эффективные исследования успешно внедрялись в клиническую практику, что позволило улучшить результаты лечения многих категорий заболеваний. Кроме того, одним из приоритетных направлений клинической и научной работы была разработка методов пред- и посттрансплантационной терапии, направленных на преодоление резистентности злокачественных клеток. В комбинации с аллогенной ТГСК как «платформы» для новых методов успешно использовались таргетная, иммунотерапия, в том числе моноклональные антитела, иммуноконъюгаты, биспецифические антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек. Под руководством Бориса Владимировича Афанасьева были успешно выполнены первые в России аллогенные ТГСК от неродственного донора пациентам с острыми

лейкозами и лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции, что дает основание для излечения от 2 заболеваний. Была выполнена первая в мире трансплантация от здорового совместимого родственного донора, рожденного вследствие *in vitro* фертилизации с предшествующей предимплантационной диагностикой в целях исключения заболевания и с учетом тканевой совместимости, ребенку с синдромом Швахмана–Даймонда. Клиника НИИ ДОГиТ активно сотрудничала с ЕВМТ, приняв участие более чем в 20 совместных исследованиях в рамках различных рабочих групп.

Б.В. Афанасьев выступил инициатором ежегодного международного симпозиума «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», посвященного памяти Раисы Максимовны Горбачевой.

Борис Владимирович являлся главным редактором журнала «Клеточная терапия и трансплантология», первого международного журнала в нашей стране, посвященного проблемам ТГСК и клеточной терапии; заместителем главного редактора журнала «Онкогематология»; членом редколлегии журналов «Гематология и трансфузиология», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Вопросы онкологии», «Российского журнала детской гематологии и онкологии», «Клинико-лабораторный консилиум», «Вестник гематологии», «Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»; был членом редакционного совета журнала «Leukemia» и экспертного совета Международного центра по изучению ТКМ (США).

Профессор Б.В. Афанасьев – главный внештатный специалист гематолог Северо-Западного Федерального округа и Санкт-Петербурга, почетный профессор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заслуженный врач Российской Федерации (2010), награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2015), нагрудным знаком «За вклад в развитие здравоохранения» Казахстана (2013), медалью имени академика Г.Ф. Ланга «За значительный вклад в развитие терапии», дипломами Национального общества регенеративной медицины, многочисленными грамотами профессиональных, общественных и благотворительных организаций.

Научная деятельность профессора Б.В. Афанасьева многогранна, освещена более чем в 300 научных публикациях, 6 монографиях, он автор 1 изобретения и 3 рационализаторских предложений. Под руководством Бориса Владимировича состоялась защита 40 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Профессор Б.В. Афанасьев был одинаково успешен в самых различных сферах деятельности, он является основоположником научной школы, объединяющей гематологов, онкологов, педиатров и трансфузиологов. Борис Владимирович был не просто выдающимся ученым, он был мудрым наставником и другом, обладал способностью привлекать к себе и объединять самых разных людей. Как педагог он воспитал несколько поколений ученых и клиницистов, его самоотверженный труд стал примером для многочисленных учеников, работающих во многих регионах России, странах Европы и США, которые навсегда сохранят о нем светлую память и продолжат его дело.

Всемирный день борьбы с детскими онкологическими заболеваниями

Ежегодно 15 февраля проходит Всемирный день борьбы с детскими онкологическими заболеваниями. В 2020 г. его девизом стало предоставление всем детям мира со злокачественными новообразованиями шанса на выздоровление. В рамках данной стратегии Всемирной организацией здравоохранения была принята программа в целях улучшения выживаемости до 60 % по всему миру к 2030 г.

Традиционно в преддверии 15 февраля состоялась пресс-конференция, в которой приняли участие президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев, президент РОДО академик РАН В.Г. Поляков, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Г.А. Новичкова, заместитель генерального директора НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева М.А. Масчан и главный врач Центра Д.В. Литвинов, а также руководитель проекта «УчимЗнаем» С.В. Шариков. На пресс-конференции обсуждались вопросы диагностики и лечения, лекарственного обеспечения



Участники пресс-конференции
 Participants of press-conference

и взаимодействия детских онкологов-гематологов с обществом для улучшения результатов терапии.

«Детская среда» отвечает на вопросы в детской онкологии-гематологии

Совместными усилиями НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НОДГО и РОДО был организован цикл онлайн-трансляций «Детская среда».

«Детская среда» — новый и интересный информационный проект, цель которого проинформировать родителей и врачей об актуальной ситуации в детской онкологии. Выпуски «Детской среды», которые выходят на официальных страницах НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в социальных сетях каждую среду в 13:00 по московскому времени, поднимают самые разные и насущные вопросы детской онкологии — от диагностики до проблем восстановления здоровья после пережитого заболевания. В студию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина приходят ведущие эксперты в различных областях медицины, которые в прямом эфире не только рассказывают, но и отвечают на вопросы родителей, поступающие через официальные страницы Центра (см. ниже).

«Детская среда» — не только день недели, в который мы призываем заострить внимание всего общества на проблемах детского рака, это пространство, которое мы создаем все вместе в интересах детей и против детского рака.

Уже проведены 7 циклов с участием С.Р. Варфоломеевой, В.Г. Полякова, М.В. Рубанской, К.И. Киргизова, Т.Т. Валиева, Т.Л. Ушаковой и других специалистов. Одна из трансляций состоялась с привлечением экспертов из Детского исследовательского госпиталя «Сент-Джуд». В ближайших планах большое число тем, планируется приглашение ведущих специалистов из клиник России и зарубежных стран.

Ждем вас на официальных страницах НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в Интернете:

- www.facebook.com/BlokhinNMRCO/;
- www.instagram.com/blokhin_nmrco/;
- www.youtube.com/user/roncofficial.

На Первом медицинском канале продолжают образовательные телесеминары по детской онкологии-гематологии

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и РОДО при поддержке Первого медицинского канала продолжают образовательные телесеминары и лекции по детской онкологии-гематологии. В 2020 г. прове-

дены 4 телесеминара при участии Н.В. Матинян, В.Г. Полякова, Т.В. Горбуновой, И.Н. Ворожцова, К.И. Киргизова, А.М. Сулеймановой. Трансляции проводятся на <http://www.lmed.tv/>.

Информация для авторов

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском (по возможности) языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском (по возможности) языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Текст рисунка по возможности должен быть переведен на английский язык;
- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. По возможности следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСты, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;
- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;
- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;
- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;
- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выживающих. [Электронный ресурс]: <http://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <http://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

• по новым правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. М.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.) или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.

Беззаботная жизнь под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана:

- при гемофилии А с ингибитором к фактору VIII и тяжелой гемофилии А без ингибитора
- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

**ПОДКОЖНАЯ
ИНЪЕКЦИЯ
В РЕЖИМЕ:**

- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю
- 3 мг/кг 1 раз в две недели
- 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®. Торговое наименование: Гемлибра®. Международное непатентованное наименование: Эмцизумаб. Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. Показания к применению: В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII; тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII <1%) без ингибиторов фактора VIII. Противопоказания: Гиперчувствительность к эмцизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). С осторожностью: Нарушение функции почек и печени тяжелой степени. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Профилактику фактором VIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра®. Рекомендуемый режим дозирования: Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем препарат вводят в поддерживающей дозе: 1,5 мг/кг один раз в неделю, или 3 мг/кг один раз в две недели, или 6 мг/кг один раз в четыре недели. Поддерживающую дозу следует выбирать на основании предпочтений врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения приверженности выбранному режиму терапии. Побочное действие: очень частые (≥10%): головная боль, артралгия, реакции в месте введения; частые (≥1% и <10%): диарея, миалгия, пирексия; нечастые (≥0,1% и <1%): тромбоз кавернозного синуса, тромботическая микроангиопатия, тромбоз поверхностных вен, некроз кожи. Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра®, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбоз поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Реакции в месте введения: В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), боль в месте введения (4%) и зуд в месте введения (3%). Особые указания: Тромботическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и акПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов шунтирующего дей-

ствия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®»). Тромбозомболия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромботических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены акПК. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и акПК, следует наблюдать на предмет развития тромбозомболии. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромботическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромботического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия. Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®: Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Препарат Гемлибра® повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра®. Длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применение акПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показано применение акПК, начальная доза акПК не должна превышать 50 Ед/кг. Если кровотечение не удается остановить с помощью начальной дозы акПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы акПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а общая доза акПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии акПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбозомболии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®. Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия как минимум в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра®. Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу: 107031, Россия, г. Москва, Трубиня площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. Регистрационное удостоверение: ЛП-005110. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Гемлибра® от 11.12.2019.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА. РУ ЛП-005110-11.12.2019. 2. Oldenburg J. et al. Emicizumab Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 Study // Haemophilia, 2019 Jan;25(1):33-44. 3. G. Young et al. A multicenter, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors // Blood, 2019.



ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПАНИИ САНДОЗ ИЗ ГРУППЫ СТИМУЛЯТОРОВ ЛЕЙКОПОЭЗА^{1, 2}

- Зарегистрирован более чем в 60 странах мира³
- Первый биоаналог, одобренный FDA*
в соответствии с новой процедурой регистрации
(BPCIA**)⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗАРСИО®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Зарсио®.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001302.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: филграстим.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутривенного и подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Взрослые и дети: нейтропения, фебрильная нейтропения у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома); нейтропения и ее клинические последствия у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга, с повышенным риском развития продолжительной и тяжелой нейтропении; нейтропения у пациентов с острым миелолейкозом, получающих индукционную и консолидирующую химиотерапию, для сокращения ее продолжительности и клинических последствий; мобилизация периферических стволовых клеток (аутологичные ПСКК), в том числе после миелосупрессивной терапии, а также мобилизация периферических стволовых клеток у здоровых доноров (аллогенные ПСКК); тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН), равное $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с рецидивирующими инфекциями в анамнезе для увеличения числа нейтрофилов, а также для уменьшения частоты и продолжительности инфекционных осложнений; стойкая нейтропения (АЧН, равное $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам в анамнезе. Повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для внутривенных инфузий. Тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения. Препарат не должен быть использован с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных. Одновременное назначение с цитостатической химио- или лучевой терапией. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Период новорожденности. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** пациенты с серповидно-клеточной анемией, патологией костной ткани (в том числе с остеопорозом), вторичным острым миелолейкозом (ввиду ограниченности данных по безопасности и эффективности), наследственной непереносимости фруктозы (содержит сорбитол), при лечении пациентов, получающих высокодозную химиотерапию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ. Данные о применении филграстима в период беременности ограничены. Имеются указания, свидетельствующие о возможном прохождении филграстима через плацентарный барьер. Применение филграстима у беременных женщин не рекомендовано. Не установлено, проникает ли филграстим в грудное молоко. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ПОВЕНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее серьезные нежелательные реакции, которые могут возникнуть во время терапии филграстимом, включают анафилактическую реакцию, серьезные нежелательные явления со стороны легких (включая интерстициальную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром ОРДС), синдром повышенной проницаемости капилляров, выраженную спленомегалию / разрыв селезенки, трансформацию в миелодиспластический синдром или лейкомию у пациентов с ТХН, реакцию «трансплантат против хозяина» у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток – предшественников гемопоэза периферической крови, и серповидно-клеточный криз у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Наиболее частыми нежелательными реакциями (с частотой развития по ВОЗ очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) являются: сепсис, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевых путей, тромбоцитопения, анемия, спленомегалия, снижение содержания гемоглобина; снижение аппетита, повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови; бессонница, головная боль, головокружение, гипстезия, парестезия; повышение артериального давления, снижение артериального давления; кровохарканье, одышка, кашель, боль в ротоглотке, носовое кровотечение, диарея, рвота, тошнота; боль в полости рта, запор; гепатомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови; апноэ; сыпь, эритема; костно-мышечная боль, мышечные спазмы дизурия, гематурия; повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек, лихорадка; боль в грудной клетке, боль, астения, общее недомогание, периферические отеки; трансфузионная реакция.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Зарсио® должно проводиться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ, при наличии необходимых диагностических возможностей. Во время лечения необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ после достижения ожидаемого надира, следует немедленно отменить препарат. Если Зарсио® применяется для мобилизации ПСКК, его необходимо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до $> 70 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих высокие дозы химиопрепаратов, поскольку значимый дополнительный эффект применения высоких доз на исход заболевания не подтвержден, но высока вероятность более выраженного токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, нервную систему и кожу. Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у больных, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга. Сообщалось об очень частых случаях развития спленомегалии и разрыве селезенки у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН). В связи с этим необходимо учитывать риск увеличения или разрыва селезенки у пациентов с ТХН при наличии у них болей в верхней левой части брюшной полости или верхней части плеча. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Препарат Зарсио® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами. После введения филграстима может возникнуть головокружение.

СРОК ГОДНОСТИ И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: срок годности 3 года в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 72 часов. По истечении 72 часов препарат использовать не рекомендуется и он должен быть утилизирован.

Список используемой литературы: 1. Произведено в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика). 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зарсио®, 3. ЗАО «Сандоз», апрель 2020 г. data on file. 4. FDA. <https://www.fda.gov/media/124899/download>. Дата доступа – апрель 2020 г.

* Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (США).

** Biologics Price Competition and Innovation Act – Закон о ценовой конкуренции и инновациях биологических препаратов.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) СОТРУДНИКОВ.

ЗАО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.

Тел. +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division