

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 7
Vol.
№

3

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



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.



НОДГО

ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, 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. № 3. 1—158.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 7
№ 3
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)

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

Володин Николай Николаевич, 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. Пиотровского» 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 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, онкологии 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., профессор, 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 Пюнтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

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

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

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

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

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

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

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



NSPHO

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal

Russian Journal of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

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

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 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 Novosnaya St., Moscow, Russia, 127055
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: info@nodgo.org

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

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

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

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2020. Vol. 7. № 3. 1–158.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

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

Vol. 7
№
3
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)

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 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 Physician for Clinical Work 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)

Я живу!



ЭЛИЗАРΙΑ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба*
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотранфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомачков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **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 (492423) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
*Отчет о клиническом исследовании III фазы, № ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.



**ПРОЕКТИРОВАНИЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

Элоктейт (эфмороктоког альфа) – первый пролонгированный рекомбинантный фактор свертывания крови VIII Fc, одобренный для лечения гемофилии А в России¹

С препаратом Элоктейт Вы можете изменить будущее пациента сегодня:



Медиана спонтанных кровотечений в год равна НУЛЮ^{2,3}



Нормализация состояния 99,6% таргетных суставов⁴



Отсутствие ингибиторов у ранее леченных пациентов^{**3}



Снижение годовой частоты инъекций более чем на 50%^{*5}



Значимое улучшение качества жизни при профилактическом режиме^{*6}

Краткая инструкция по препарату

Торговое наименование: ЭЛОКТЕЙТ. МНН: Эфмороктоког альфа. Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD02

Показания к применению: Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII). Препарат ЭЛОКТЕЙТ разрешен к применению пациентам всех возрастных групп. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. **Способ применения и дозы:** Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии. Для долгосрочной профилактики рекомендуемая доза составляет 50 МЕ/кг с интервалом введения каждые 3–5 дней. Дозу можно корректировать в пределах от 25 до 65 МЕ/кг в зависимости от ответа на терапию. В некоторых случаях, особенно при лечении пациентов молодого возраста, могут потребоваться сокращение интервалов между введениями препарата или повышение дозы препарата. **Побочное действие:** Повышенная чувствительность или аллергические реакции, возможно развитие нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII.

Особо указания: Рекомендуется проводить мониторинг всех пациентов на предмет развития ингибиторов после их перехода на другой препарат. У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия фактором VIII может увеличить этот риск. Внутривенное введение препарата ЭЛОКТЕЙТ может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности.

Срок годности: Лиофилизат – 4 года, растворитель – 5 лет. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению препарата ЭЛОКТЕЙТ (эфмороктоког альфа) ЛП-006034. Номер одобрения: REF-7578

Ссылки: 1. Анализ сайта <https://grls.rosminzdrav.ru> от 26.08.2020. 2. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdhary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014 Jan;123(3):317–25. 3. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015 Jun;13(6):967–77. 4. Pasi KJ, Pabinger I, Wang M, Kerlin B, Kulkarni R, Nolan B, et al. Long-term Impact of rFVIII-Fc prophylaxis in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Target Joints and Severe Haemophilia A. Poster presented at the XXVI International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress; 2017 Jul 8–13; Berlin, Germany. PB212. 5. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. J Thromb Haemost. 2014 Nov;12(11):1788–800. 6. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. Haemophilia 2016 Nov;22(6):866–72.

*по сравнению с препаратами фактора свертывания крови VIII со стандартным периодом полувыведения

**по данным регистрационных исследований

Материал предназначен для сотрудников здравоохранения.

ЭЛОКТЕЙТ является товарным знаком компании «Сведиш Орфан Биовитрум АБ». Обращаем ваше внимание на то, что «Соби» является товарным знаком компании «Сведиш Орфан Биовитрум АБ». По любым вопросам, касающимся товарных знаков компании «Соби», просьба обращаться в юридический отдел.

© 2020 «Сведиш Орфан Биовитрум АБ» – все права принадлежат их законным владельцам.



СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ	12
--------------------------	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.В. Козлов, Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, О.И. Богданова, А.Н. Швецов, Е.В. Морозова, И.Ю. Николаев, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев</i> Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы	13
<i>Е.К. Донюш, З.А. Кондрашова, Ю.А. Поляев, Р.В. Гарбузов</i> Опыт использования сиролимуза в лечении детей с сосудистыми аномалиями	22
<i>М.А. Гусева, Г.Я. Цейтлин, Е.В. Жуковская, О.Л. Лебедь, А.Г. Румянцев</i> Специфика семейных утрат в детской онкологии и динамика горевания при проведении аналитической психотерапии у пациентов детской онкологической клиники, потерявших одного или обоих родителей	32
<i>О.И. Кит, Д.Ю. Юрченко, Е.П. Ульянова, Д.В. Бурцев, С.А. Кузнецов, А.Б. Сагакянц, Е.М. Франциянц, Г.А. Мкртчян, Е.Е. Пак, М.В. Старжецкая, А.И. Беспалова, О.П. Поповян</i> ZEB1 как дополнительный предиктор опухолевой прогрессии при саркоме Юинга. Результаты морфологического исследования на популяции детского и подросткового возраста	39

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>А.Г. Румянцев</i> Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания	47
<i>Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков</i> Редкие коагулопатии	54
<i>А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.В. Кумирова</i> Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции	64
<i>Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i> Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы	70
<i>Г.З. Серегин, А.В. Лифшиц, Т.Т. Валиев</i> Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей	78

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

<i>Е.Б. Мачнева, М.А. Болохонова, Т.З. Алиев, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, Н.В. Сидорова, Е.А. Османов, К.И. Киргизов</i> Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики	86
<i>И.О. Костарева, Е.Б. Мачнева, Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов</i> Веноокклюзионная болезнь печени при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозных режимах химиотерапии. Обзор литературы	94
Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с гемофилией А фактором свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН — эфморектоког альфа)	102

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Т.Т. Валиев, Е.В. Захарова, О.А. Игнатенко, Н.А. Батманова,
Е.В. Михайлова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева*
Дифференциальная диагностика пневмонии у детей с онкогематологическими заболеваниями
в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 104
- Е.И. Коноплева, Д.В. Шевцов, Г.Р. Казарян, А.М. Сулейманова,
Д.С. Абрамов, Д.Г. Ахаладзе, А.П. Щербаков, А.Е. Друй, Э.В. Казарян,
Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева*
Карцинома тимуса у ребенка 2 лет: описание случая и обзор литературы 112
- Л.И. Шац, Б.В. Кондратьев, М.Б. Белогурова*
Нефрогенные остатки и нефробластоматоз: собственные наблюдения и обзор литературы 119
- Л.А. Смирнова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербаков, Д.Г. Ахаладзе,
М.В. Телешова, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская*
Атипичная презентация метастатических очагов у пациентов с 4S стадией нейробластомы
группы наблюдения: описание клинического случая 125
- И.Г. Труханова, Л.В. Кругова, Ю.Г. Кутырева*
Клинический случай успешного применения рекомбинантного активированного
VII фактора свертывания у новорожденного с сепсисом 132

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

- К. Салливан, М. Ганс, Т. Якимкова, Б. Эрлих, О. Мишкова, А. Агульник*
Потребность в специализированном образовании медицинских сестер
по детской гематологии/онкологии в 9 странах Евразии 138
- Н.Г. Ротань*
Особенности нутриционной поддержки у пациентов детского возраста
при цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 145

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

- От редакции 148
- Поздние эффекты со стороны органов слуха и зрения 150

НАША ИСТОРИЯ

- Юбилей А.Ф. Бровкиной 157

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 158
- В Республиканской детской клинической больнице им. Е.П. Глинки
в Грозном открылось отделение детской онкологии и гематологии 158
- Научно-образовательный круглый стол «Гемангиомы у детей» 158

CONTENTS

FROM EDITION 12

ORIGINAL STUDIES

- I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, D.A. Zvyagintseva, M.S. Golenkova, O.I. Bogdanova, A.N. Shvetsov, E.V. Morozova, I.Yu. Nikolaev, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev*
Clinical and biological characteristics of neuroblastoma in adolescents and young adults. Case study and literature review 13
- E.K. Donyush, Z.A. Kondrashova, Yu.A. Polyayev, R.V. Garbuzov*
Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children 22
- M.A. Guseva, G.Ya. Tseitlin, E.V. Zhukovskaya, O.L. Lebed, A.G. Rumyantsev*
The specifics of family losses in pediatric oncology and the dynamics of grief during analytical psychotherapy in pediatric oncology patients who lost one or both parents 32
- O.I. Kit, D.Yu. Yurchenko, E.P. Ulyanova, D.V. Burtsev, S.A. Kuznetsov, A.B. Sagakyants, E.M. Frantsiyants, G.A. Mkrtchyan, E.Ye. Pak, M.V. Starzhetskaya, A.I. Bespalova, O.P. Popovyan*
ZEB1 as an additional predictor of tumor progression in Ewing's sarcoma. Results of a morphological study on a population of children and adolescents 39

LITERATURE REVIEWS

- A.G. Rumyantsev*
Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease 47
- D.B. Florinskiy, P.A. Zharkov*
Rare bleeding disorders 54
- A.R. Volkova, Kh.M. Vakhitov, E.V. Kumirova*
Children's malignancies and their accounting: global and domestic trends 64
- N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*
Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review 70
- G.Z. Seregin, A.V. Lifshits, T.T. Valiev*
Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children 78

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

- E.B. Machneva, M.A. Bolokhonova, T.Z. Aliev, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, N.V. Sidorova, E.A. Osmanov, K.I. Kirgizov*
Thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation: general characteristics and an example from clinical practice 86
- I.O. Kostareva, E.B. Machneva, N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov*
Veno-occlusive liver disease after hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy regimens. Literature review 94
- Resolution of the Expert council on current issues in the treatment of patients with hemophilia A with clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa) 102**

CONTENTS

CLINICAL CASES

- T.T. Valiev, E.V. Zakharova, O.A. Ignatenko, N.A. Batmanova, E.V. Mikhailova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*
Differential diagnosis of pneumonia in pediatric patients with oncohematological disease in condition of new coronavirus infection COVID-19 104
- E.I. Konopleva, D.V. Shevtsov, G.R. Kazaryan, A.M. Suleymanova, D.S. Abramov, D.G. Akhaladze, A.P. Shcherbakov, A.E. Druy, E.V. Kazaryan, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva*
Thymic carcinoma in a 2-year-old child: case description and literature review 112
- L.I. Shats, B.V. Kondratiev, M.B. Belogurova*
Nephrogenic rests and nephroblastomatosis: literature review and clinical reports 119
- L.A. Smirnova, D.Yu. Kachanov, A.P. Shcherbakov, D.G. Achaladze, M.V. Teleshova, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya*
Atypical presentation of metastatic disease in patients with stage 4S neuroblastoma of the observation group: description of the clinical case 125
- I.G. Trukhanova, L.V. Krugova, Yu.G. Kutyreva*
A clinical case of the successful use of recombinant activated VII coagulation factor in a newborn with sepsis 132

PAGE OF THE NURSE

- C.E. Sullivan, M. Hans, T. Yakimkova, B. Ehrlich, V. Mishkova, A. Agulnik*
Survey identifies need for subspecialized pediatric hematology/oncology nursing education in nine Eurasian countries 138
- N.G. Rotan*
Features of nutritional support in pediatric patients during cytostatic therapy and hematopoietic stem cell transplantation 145

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

- From edition** 148
- Late effects of the organs of hearing and vision** 150

OUR HISTORY

- Anniversary of A.F. Brovkina** 157

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

- XI Congress of oncologists and radiologists of the CIS and Eurasia** 158
- At the E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital**
Department of Pediatric Oncology and Hematology opened in Grozny. 158
- Scientific and educational round table "Hemangiomas in children"** 158

COVID-онкология

COVID-19 прочно вошел в нашу жизнь. Но каких-то 8–9 месяцев назад мы и представить себе не могли, каким тяжелым окажется бремя, связанное с распространением инфекции. В связи с ее особенностями и в результате ограничительных мер одними из наиболее уязвимых групп оказались дети, страдающие онкологическими и тяжелыми гематологическими заболеваниями и их семьи, а также медицинские работники, оказывающие им помощь. Это произошло не только из-за перепрофилирования учреждений, но и значимого изменения формата работы оставшихся: сокращение числа манипуляций, строгие меры инфекционного контроля, обязательное требование тестирования на вирус, запрет на посещение больных родственниками и другие меры.

Однако основным риском стали барьеры в диагностике и лечении детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО), когда не всегда есть возможность вовремя попасть на этап лечения в отделение по месту жительства или федеральный центр. Но, несмотря на все ограничения, служба детской онкологии и гематологии России с честью прошла это испытание. Многие центры оперативно госпитализировали пациентов без дополнительных ограничений, выполняли тестирование на COVID-19 при поступлении в учреждение.

Особой проблемой при пандемии COVID-19 является менеджмент ресурсов в детской онкологии и гематологии. Как рационально использовать имеющееся оборудование и медицинский персонал? Этому вопросу был посвящен специальный выпуск Российского журнала детской гематологии и онкологии (РЖДГО), который представил своевременный ответ на вызов пандемии COVID-19 для детей со ЗНО. В специальном номере был представлен материал “The COVID-19 Pandemic: A Rapid Global Response for Children With Cancer From SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St. Jude Global” («Пандемия COVID-19: своевременный ответ на вызов пандемии для детей со злокачественными новообразованиями от SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI и St. Jude Global»), который опубликован в июле 2020 г. в журнале *Pediatric Blood Cancer*. В рамках сотрудничества Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) и St. Jude Children’s Research Hospital официально были разрешены ее перевод и публикация на русском языке. НОДГО совместно с врачами-детскими онкологами и гематологами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России осуществили перевод статьи и подготовили специальный выпуск РЖДГО. На русском языке даны рекомендации по соблюдению и модификации режимов специфической и сопроводительной терапии в период пандемии COVID-19.

Крайне важным явился вопрос патогенеза COVID-19 в контексте течения ЗНО у детей. Как детский организм формирует системный ответ на COVID-19 на фоне иммуносупрессии, как повышается риск развития тяжелого респираторного синдрома? На этот вопрос отвечает обзорный материал академика РАН А.Г. Румянцева, опубликованный в данном номере журнала.

Немаловажным является вопрос дифференциальной диагностики COVID-19 с другими состояниями, поражающими легкие. Этому посвящена статья, описывающая серию случаев, где проводилась дифференциальная диагностика у пациентов детского возраста на фоне иммуносупрессии.

Особое место во время пандемии COVID-19 занял процесс обмена научными знаниями. Многие форумы прошли в онлайн-формате или были перенесены на осень. Онлайн-формат дал новые возможности для обмена опытом. Так, в июле состоялся круглый стол по диагностике и лечению гемангиом, который вы можете посмотреть на YouTube-канале НОДГО. Регулярно проходят трансляции школы по детской онкологии и гематологии на Первом медицинском канале.

Но ничто не может быть ценнее здоровья наших пациентов. И в это тяжелое для всех нас время хотим сказать, что практически ни один центр или отделение в России не прекратили работу по приему пациентов. Если где-то случались затруднения, на помощь приходили специалисты из других учреждений. Именно в такой сложный период мы доказали, что мы — единое и консолидированное профессиональное сообщество.

Редакция РЖДГО

Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.В. Козлов,
Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, О.И. Богданова, А.Н. Швецов, Е.В. Морозова,
И.Ю. Николаев, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Илья Викторович Казанцев Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Введение. Нейробластома (НБ) наиболее часто выявляется у детей первых двух лет жизни. В дальнейшем частота выявления НБ значительно меньше и лишь в 1–2 % случаев НБ впервые выявляют у подростков или молодых взрослых. Как правило, заболевание в этой группе пациентов характеризуется рядом биологических особенностей, обуславливающих длительное индолентное течение и неблагоприятный прогноз заболевания. В данной статье представлен анализ серии наблюдений пациентов с НБ, которые на момент постановки диагноза были в возрасте старше 10 лет.

Описание серии клинических случаев. В период с 2008 по 2019 г. в клинике НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой получали лечение или наблюдались 11 подростков и молодых взрослых с НБ с медианой возраста на момент постановки диагноза 14 (10–28) лет. У 7 из 11 пациентов опухоль локализовалась в заднем средостении, в остальных случаях – в забрюшинном пространстве ($n = 2$), малом тазу ($n = 1$), в 1 случае первичный очаг выявить не удалось. У 10 из 11 больных наблюдалась первично-диссеминированная форма НБ с метастатическим поражением лимфатических узлов ($n = 5$), костей ($n = 5$), костного мозга ($n = 3$), печени ($n = 1$). Морфологическое и цитогенетическое исследования выполнялись у всех пациентов, в 4 наблюдениях дополнительно проводили таргетное секвенирование потенциально патогенных генов. Во всех случаях проводилась химиотерапия согласно рекомендациям для группы высокого риска и применялись методы локального контроля. Семь пациентов дополнительно получили терапию 2–3-й линии. В 7 из 11 наблюдений при достижении ответа выполнена высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При развитии первичной резистентности, прогрессировании или рецидиве заболевания дополнительно применялись таргетная или иммунотерапия, терапия с метайодбензилгуанидином. У 6 больных морфологические характеристики опухоли соответствовали недифференцированной НБ, в 5 случаях – ганглионейробластоме. Описанная серия наблюдений характеризуется рядом особенностей, относящихся к биологическим факторам риска. Амплификация гена MYCN не выявлена ни в одном из случаев, по данным цитогенетического исследования определялись следующие поломки: +2 ($n = 2$), del1p ($n = 1$), g17q ($n = 1$). У всех 4 пациентов, которым выполнялось таргетное секвенирование, выявлены потенциально патогенные мутации: ATRX (у 2 больных в возрасте 19 и 28 лет на момент постановки диагноза), TP53 и PIK3CA, FBXW7. В 9 из 11 случаев зафиксировано первично-резистентное течение заболевания, в 7 наблюдениях ответ достигнут на фоне 2-й и последующих линий терапии. В 2 случаях зафиксирован полный ответ при добавлении к схеме лечения таргетной терапии, в 3 – длительный (16–32 мес) ответ на иммунотерапию. У 6 из 7 пациентов, получивших ауто-ТГСК, в пределах года развился рецидив заболевания. В настоящий момент живы 6 из 11 пациентов. В 2 случаях сохраняется полный ответ по данным цитиграфии с ^{123}I -МЙБГ, продолжающийся 86 и 14 мес после завершения терапии соответственно.

Выводы. Особенности биологических характеристик НБ у подростков и молодых взрослых обуславливают длительное индолентное течение заболевания с высоким риском рецидива. Учитывая высокую частоту развития химиорезистентности в этой группе и значительное число рецидивов после завершения стандартной терапии для группы высокого риска, в их лечении большую роль могут играть таргетная и иммунотерапия.

Ключевые слова: нейробластома, подростки и молодые взрослые, высокодозная полихимиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Голенкова М.С., Богданова О.И., Швецов А.Н., Морозова Е.В., Николаев И.Ю., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):13–21.

Clinical and biological characteristics of neuroblastoma in adolescents and young adults. Case study and literature review

I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, D.A. Zvyagintseva,
M.S. Golenkova, O.I. Bogdanova, A.N. Shvetsov, E.V. Morozova, I. Yu. Nikolaev,
S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in infants, but it is more rarely found in older children. Only 1–2 % of cases are registered in adolescents and young adults. The long-term prognosis in these patients is highly unfavorable due to indolent clinical course formed by peculiar biological characteristics of tumors. We publish a case study of 11 patients with NB older than 10 years at the time of diagnosis.

Case series description. In 2008 to 2020 a total of 11 adolescent and young adults patients with median age of 14 (10–28) years were treated in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. Seven of 11 patients had mediastinal neuroblastoma, in other cases the primary lesion was abdominal ($n = 2$), pelvic ($n = 1$), and in one case no primary lesion was defined. Ten of 11 patients had primary disseminated disease with lymph nodes ($n = 5$), bone ($n = 5$), bone marrow ($n = 3$), or hepatic ($n = 1$) metastases. Tumor morphology and cytogenetics were assessed in all patients, in 4 cases additional targeted sequencing of potentially pathogenic genes was performed. All patients received chemotherapy and local control measures according to high-risk NB guidelines, in 7 of 11 cases additional chemotherapy regimens were used. Seven of 11 patients also received dose-intensive consolidation with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). In case of primary resistance MIBG-therapy, targeted or immunotherapy were used. In 6 cases tumor morphology corresponded to undifferentiated neuroblastoma, in 5 cases to ganglioneuroblastoma. Although all cases were high-risk, they mostly lacked high-risk biological features seen in younger patients. None had MYCN amplification, the cytogenetic assay yielded the following aberrations: $+2$ ($n = 2$), $del 1p$ ($n = 1$), $g17q$ ($n = 1$). All patients, in whom the targeted sequencing was performed had pathogenic mutations: ATRX (in two patients 19 and 28 years at diagnosis), TP53 and PIK3CA, FBXW7. Nine of 11 patients had primary resistant disease, in 7 cases response was obtained on second or subsequent therapy lines. Two patients responded two chemo- and targeted therapy combination, in 3 cases mono- or combined immunotherapy yielded prolonged (16–32 months) response. Six of 7 auto-HSCT recipients developed a relapse. 6 out of 11 patients are currently alive. In 2 cases, a complete response is maintained according to scintigraphy with ^{123}I -MIBG, lasting 86 and 14 months after completion of therapy.

Conclusions. NB is biologically different in adolescents and young adults. It is characterized by indolent clinical course with very high risk of late relapse. As most patients in this group are chemoresistant, the standard dose-intensive tactics may be less effective and perhaps more attention should be given to targeted and immunotherapy-based approaches.

Key words: neuroblastoma, adolescents and young adults, high-dose chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Zvyagintseva D.A., Golenkova M.S., Bogdanova O.I., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Nikolaev I.Yu., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Clinical and biological characteristics of neuroblastoma in adolescents and young adults. Case study and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):13–21.

Информация об авторах

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

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

Т.В. Юхта: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>, SPIN-код: 2552-7003

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

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

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>

М.С. Голенькова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: msgolenkova24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8227-8257>

О.И. Богданова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: olbogdanova03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1286-6069>

А.Н. Шведов: заведующий отделением хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: 9052557239@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

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>

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

Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

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; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

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

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

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, SPIN-code: 2552-7003

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

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

M.S. Golenkova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: msgolenkova24@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8227-8257

O.I. Bogdanova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: olbogdanova03@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1286-6069

A.N. Shvetsov: Head of Surgery Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: 9052557239@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7173-7673

I.Yu. Nikolaev: Radiologist of the Department of X-ray Computed Tomography No. 1 at 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

S.A. Safonova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: safonovasa@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-4536-1152

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: punanovyu55@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-0445-8452

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; http://orcid.org/0000-0002-1235-4530

Вклад авторов

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

А.Г. Геворгян: ведение больных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Т.В. Юхта: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных

П.С. Толкунова, А.В. Козлов, С.А. Сафонова: ведение больных, научное редактирование статьи

Д.А. Звягинцева: ведение больных, разработка дизайна статьи

М.С. Голenkova, О.И. Богданова, А.И. Швецов: ведение больных

И.Ю. Николаев: ведение больных, сбор научного материала

Е.В. Морозова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Б.В. Афанасьев: определение тактики лечения больных, координация исследования

Authors' contributions

I.V. Kazantsev: article design development, patients' 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, composing a resume

A.G. Gevorgyan: patients' management, article design development, scientific edition of the article

T.V. Yukhta: patients' management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, S.A. Safonova: patients' management, scientific edition of the article

D.A. Zvyagintseva: patients' management, article design development

M.S. Golenkova, O.I. Bogdanova, A.I. Shvetsov: patients' management

I.Yu. Nikolaev: patients' management, data collection

E.V. Morozova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya: article design development, scientific edition of the article

B.V. Afanasyev: determination of treatment tactics for patients, coordination of research

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.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность сотрудникам лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий лабораторией к.м.н. Александр Евгеньевич Друй), выполнившим таргетное секвенирование образцов опухоли.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Molecular Oncology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia (Head of the Laboratory, Cand. of Sci. (Med.) Alexander E. Druy), who performed targeted sequencing of tumor samples.

Введение

Нейробластома (НБ) — самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте до 1 года, в дальнейшем частота НБ в значительной степени снижается [1, 2]. Доля пациентов старше 5 лет на момент постановки диагноза составляет около 10 % и лишь в 2–2,5 % опухоль впервые выявляется в возрасте старше 10 лет [1]. Несмотря на то, что в рамках крупных международных когорт прогностически значимым стало только пороговое значение в 18 месяцев [1, 3], которое используется при стратификации пациентов, для больных с первично-диссеминированными формами НБ возраст старше 5 лет выступает в качестве независимого неблагоприятного прогностического фактора [4]. По мере увеличения возраста прогноз заболевания продолжает ухудшаться [2], что становится еще более заметным при анализе долгосрочных результатов [1]. Кроме того, несмотря на малочисленность групп подростков и молодых взрослых с НБ, они вносят достаточно заметный вклад в общую структуру смертности от заболевания, что также отражает ухудшение прогноза с возрастом [5]. Несмотря на значительно менее частое выявление биологических факторов риска в старших возрастных группах, многие из этих пациентов относятся к группе высокого риска, причем в большинстве случаев заболевание характеризуется индолентным клиническим течением и склонностью к развитию поздних рецидивов [1, 6] в силу влияния биологических механизмов, которые сравнительно редко играют роль в развитии НБ у детей младшего возраста [7]. Учитывая малочисленность описанных когорт пациентов с НБ подросткового [1, 6] и взрослого [8] возраста, для них отсутствует отдельный единый подход к терапии несмотря на то, что принципы лечения, используемые у пациентов младшего возраста, в том числе дозоинтенсивная консолидация, у них менее эффективны [1, 8].

Несмотря на наличие косвенных данных о возможной эффективности методов лечения, основанных на применении иммунотерапии [8], доказательная база для их применения пока в достаточной мере не сформирована. Это связано с тем, что опубликованные данные национальных [6] и международных [1] исследований описывают когорты пациентов, большинство из которых получали лечение в 1990-х и начале 2000-х годов, когда методы иммунотерапии еще не успели получить широкое распространение. Тем не менее остается потребность в эффективных методах лечения для пациентов старшего возраста.

В рамках данного ретроспективного исследования мы рассматриваем клинические и биологические характеристики опухолей, ответ на терапию у подростков и молодых взрослых с НБ, получавших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Описание серии клинических случаев

В данную ретроспективную когорту включены пациенты, у которых диагноз НБ был установлен в подростковом или взрослом возрасте. Согласно

критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подростковый возраст — это 10–19 лет. Медиана срока наблюдения с момента постановки диагноза равнялась 46 (8–92) мес. Всего в период с 2008 по 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой получали лечение 217 пациентов с НБ, 11 (1,9 %) из которых были старше 10 лет на момент постановки диагноза. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 14 (10–28) лет. В 9 из 11 случаев НБ была выявлена в подростковом возрасте (таблица). В большинстве (7 из 11) наблюдений первичный очаг поражения локализовался в заднем средостении, в остальных случаях — в забрюшинном пространстве ($n = 2$), малом тазу ($n = 1$), в 1 случае первичный очаг не был установлен. У 10 из 11 пациентов на момент постановки диагноза выявлены отдаленные метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) ($n = 5$), кости ($n = 5$), костный мозг ($n = 3$), печень ($n = 1$).

В 6 случаях морфологические характеристики опухоли соответствовали недифференцированной НБ, в 5 наблюдениях — ганглионейробластоме. У всех пациентов выполнялись цитогенетические и молекулярно-биологические исследования. Амплификация *MYCN*, *del1q*, *del11q23* не были выявлены ни в одном случае. По данным цитогенетического исследования обнаружены следующие хромосомные aberrации: $+2$ ($n = 2$), *del 1p* ($n = 1$), *g17q* ($n = 1$). Дополнительно в 6 из 11 случаев определялись перестройки и изменение числа копий гена *ALK* методом FISH ($n = 6$), в 6 наблюдениях выполнялось секвенирование гена *ALK*. Ни в одном наблюдении амплификация или мутация гена, которые могли бы послужить мишенью терапии, выявлены не были. У 4 пациентов в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России дополнительно выполнено таргетное секвенирование. Использована панель «генетическая характеристика детских солидных опухолей». Во всех 4 случаях выявлены патогенные и потенциально патогенные мутации. У 2 пациентов (возраст — 19 и 28 лет на момент постановки диагноза) выявлены мутации *ATRX*, в одном из этих случаев зарегистрирован ряд дополнительных мутаций, у 1 больного — мутации *TP53* и *PIK3CA* и у 1 — определена мутация *FBXW7* (см. таблицу).

Все пациенты кроме одного исходно стратифицированы в группу высокого риска в силу возраста на момент заболевания и выявления метастатического поражения на момент постановки диагноза. Один больной с локализованной опухолью получал лечение согласно рекомендациям для группы среднего риска. У 10 из 11 пациентов не наблюдалось полного ответа на полихимиотерапию (ПХТ) 1-й линии. В 1 случае не было возможности оценить эффект лекарственной терапии (радикальная резекция первичного очага). В 4 наблюдениях достигнут ответ на терапию 2-й линии. В 1 случае отмечено кратковременное сокращение объема опухоли более чем на 80 % на

Возраст, годы Age, years	Морфология Morphology	Локализация Localization	Метаасты Metastases	Амплификация MYCN Amplification MYCN	Цитогенетика Cytogenetics	Определение перестроек гена <i>ALK</i> методом FISH Detection of <i>ALK</i> gene rearrangement by FISH	Поиск мутаций в гене <i>ALK</i> методом секвенирования Search for mutations in the <i>ALK</i> gene by sequencing	Таргетное секвенирование Targeted sequencing	Ответ на химиотерапию (ХТ) Response to chemotherapy	Другая терапия* Other therapy*	Срок наблюдения, исход Observation period, outcome
10	Ганглионейробластома Ganglio-neuroblastoma	Средостение Mediastinum	Костный мозг, кости Bone marrow, bones	—	—	—	—	TP53, PIK3CA	3-й рецидив 3 rd relapse	RIST, ИИКТ, алло-ТТСК ICIs, allo-HSCT	92 мес, прогрессирование 92 months, progression
10	Ганглионейробластома Ganglio-neuroblastoma	Средостение Mediastinum	ЛУ, кости Lymph nodes, bones	—	—	—	—	FBXW7	Первичная резистентность, 2-й рецидив Primary resistance, 2 nd relapses	ИИКТ ICIs	53 мес, прогрессирование 53 months, progression
10	Недифференцированная НБ Undifferentiated NB	Средостение Mediastinum	ЛУ Lymph nodes	—	—	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Первичная резистентность, 1-й рецидив Primary resistance, 1 st relapse	—	36 мес, смерть от прогрессирования 36 months, death from progression
11	Ганглионейробластома Ganglio-neuroblastoma	Средостение Mediastinum	Костный мозг, ЛУ, печень Bone marrow, lymph nodes, liver	—	—	—	—	Не проводилось Not available	Частичный ответ, 1-й рецидив Partial response, 1 st relapse	Алло-ТТСК Allo-HSCT	39 мес, смерть от осложнений терапии 39 months, death from complications of therapy
12	Недифференцированная НБ Undifferentiated NB	Средостение Mediastinum	Позвонки Vertebrae	—	—	Не проводилось Not available	—	Не проводилось Not available	Первичная резистентность Primary resistance	RIST, алло-ТТСК, anti-GD2, ИИКТ Allo-HSCT, ICIs	62 мес, полный ответ 62 months, complete response
14	Недифференцированная НБ Undifferentiated NB	Средостение Mediastinum	ЛУ Lymph nodes	—	—	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Первичная резистентность Primary resistance	RIST	86 мес, полный ответ 86 months, complete response
14	Недифференцированная НБ Undifferentiated NB	Забрюшинно Retro-peritoneally	ЛУ Lymph nodes	—	—	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	1-й рецидив 1 st relapse	RIST	35 мес, смерть от прогрессирования 35 months, death from progression
15	Ганглионейробластома Ganglio-neuroblastoma	Средостение Mediastinum	Костный мозг, кости Bone marrow, bones	—	—	—	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Первичная резистентность, 1-й рецидив Primary resistance, 1 st relapse	—	28 мес, смерть от прогрессирования 28 months, death from progression
16	Недифференцированная НБ Undifferentiated NB	Не установлена Not installed	Кости, ЛУ, точные пазухи носа Bones, lymph nodes, paranasal sinuses	—	g17q	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Не проводилось Not available	Первичная резистентность Primary resistance	RIST	8 мес, смерть от прогрессирования 8 months, death from progression
19	Недифференцированная НБ Undifferentiated NB	Малый таз Small pelvis	ЛУ Lymph nodes	—	del1p, +2	—	—	NOTCH2, KMT2D, NF1, PIK3CA, KDR, ATRX, STAG2	Первичная резистентность, 3-й рецидив Primary resistance, 3 rd relapses	RIST, МИБГ-терапия, ИИКТ MIBG-therapy, ICIs	64 мес, частичный ответ 64 months, partial response
28	Ганглионейробластома Ganglio-neuroblastoma	Надпочечник Adrenal gland	Нет No	—	+2	—	—	ATRX, NF1	Первичная резистентность, 1-й рецидив Primary resistance, 1 st relapse	—	52 мес, стабилизация 52 months, stabilization

Примечание. Жирным шрифтом выделены методы лечения, на фоне применения которых наблюдался клинический эффект. FISH – флуоресцентная гибридизация in situ; RIST – комбинированная схема ХТ и таргетной терапии (приютексан, темозоломид); алло-ТТСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек; МИБГ-терапия – терапия с метаиодбензилгуанидином.

Note. Methods of treatment, against the background of which a clinical effect was observed, are marked in bold. FISH – fluorescent in situ hybridization; RIST – a combined chemotherapy regimen and targeted therapy (irinotecan, temozolomide); allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MIBG-therapy – therapy with metaiodobenzylguanidine; ICIs – immune checkpoint inhibitors.

фоне комбинированной ХТ и таргетной терапии (схема RIST). У 2 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне 2-й и 3-й линий терапии. В остальных случаях использовались меры локального контроля.

У 5 из 11 пациентов выполнена высокодозная ПХТ (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В 2 случаях ВДПХТ с ауто-ТГСК проводилась при 1-м рецидиве заболевания. У 1 пациента в 1-й линии терапии выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В 4 наблюдениях — радикальная резекция первичного очага поражения. В этой подгруппе локальный рецидив развился только в 1 случае через 24 мес после хирургического лечения. У 4 больных выполнение радикальной операции было невозможно в связи с особенностями локализации опухоли (паравертебрально с прорастанием в спинномозговой канал). В 2 случаях дополнительно проводилась локальная лучевая терапия (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 24 и 36 Гр. После частичного удаления опухоли во всех 4 наблюдениях зафиксирован локальный рецидив заболевания. При этом после проведения ЛТ локальный рецидив развился через 11 и 33 мес, при отсутствии ЛТ локальное прогрессирование заболевания наблюдалось в срок 2 и 6 мес после завершения терапии. В 3 случаях у пациентов с первично-резистентным течением заболевания хирургическое лечение не проводилось. В 1 — зафиксирована стабилизация в течение 11 мес после проведения ЛТ в СОД 36 Гр.

У 6 из 7 пациентов, достигших частичного или полного ответа и получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, в сроки от 8 до 33 мес после завершения терапии развился локальный ($n = 2$) или системный ($n = 4$) рецидив заболевания. Все больные получали системную терапию 2-й и 3-й линии. У 3 пациентов применялась комбинированная ХТ и таргетная терапия по схеме RIST с максимальным клиническим эффектом в виде стабилизации заболевания в течение 21 мес. В 1 случае использована МЙБГ-терапия, на фоне которой достигнут частичный ответ. Повторное хирургическое лечение применялось у 3 и повторная ЛТ — у 5 пациентов. Во всех случаях развилось локальное прогрессирование заболевания в срок от 2 до 6 мес после завершения терапии. ИИКТ применялись в виде монотерапии в 2 наблюдениях. В одном из них удалось добиться длительного (16 мес) ответа по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациента со значительным объемом поражения. В 1 случае удалось получить частичный ответ при использовании комбинации ИИКТ с ХТ. В другом наблюдении терапия ИИКТ проводилась после алло-ТГСК в комбинации с антителами к GD2 у пациента с первично-резистентным течением заболевания. На фоне комбинированной терапии был достигнут ответ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ. Этот случай уже был описан ранее [9]. Двум пациентам с рецидивом заболевания в качестве консолидации

выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. При этом у одного из них наблюдается прогрессирование заболевания через 8 мес после трансплантации, а второй больной умер от инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

В настоящий момент живы 6 из 11 пациентов. В 2 случаях сохраняется полный ответ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, продолжающийся 86 и 14 мес после завершения терапии.

Обсуждение

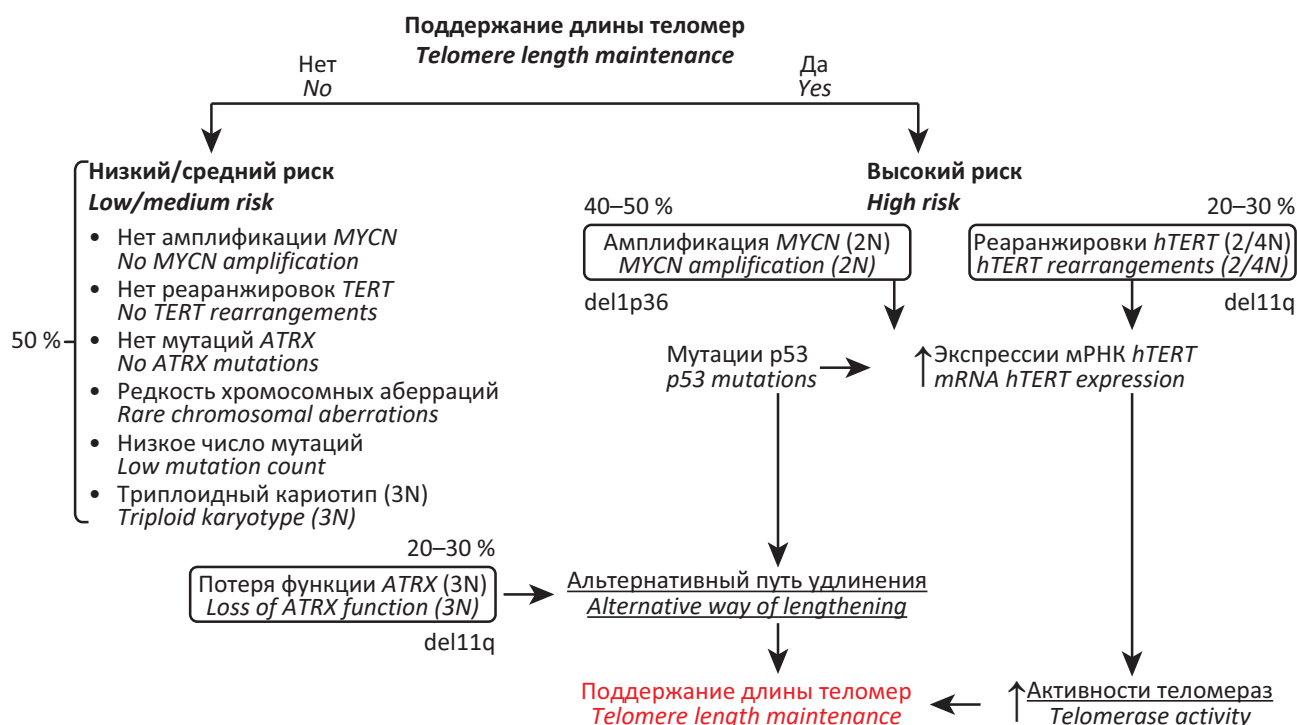
У подростков и молодых взрослых НБ встречается крайне редко. По данным европейских регистров, доля пациентов подросткового возраста колеблется от 1 до 2,5 % [2], а наибольшая группа из 200 больных описана в рамках когорты Intentional Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project [1], в которой доля пациентов в возрасте от 10 лет до 21 года составила 2,3 %. Эта частота совпадает с нашим опытом, согласно которому НБ впервые выявлена в возрасте старше 10 лет у 1,9 % пациентов. Обычно в силу своей малочисленности данная возрастная группа не учитывается при стратификации пациентов на группы риска. Тем не менее существуют данные, позволяющие сделать выводы о наличии существенных особенностей клинического течения и биологических факторов риска, которые сопряжены с большей частотой развития рецидивов по сравнению с другими возрастными группами. Следует отметить, что это в меньшей степени касается больных с локализованными формами заболевания, которые встречаются у подростков сравнительно редко (26 % в когорте INRG) [1]. Так, по данным INRG для пациентов с 1-й и 2-й стадиями по International Neuroblastoma Staging System (INSS) 5-летние безобъёмная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость составили $74 \pm 9 \%$ и $91 \pm 5 \%$ соответственно. В описанной нами группе только у 1 из 11 пациентов исходно выявлена локализованная опухоль. Во всех остальных случаях наблюдался исходно диссеминированный вариант поражения. Прогноз у таких больных в рамках описанных когорт значительно хуже. Несмотря на то, что в рамках когорты INRG в группе пациентов с первично-диссеминированными формами заболевания, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК (33 из 92), 5-летняя БСВ и ОВ составили $20 \pm 6 \%$ и $37 \pm 13 \%$ соответственно, следует отметить тот факт, что 59 из 92 больных не получили ТГСК, вероятнее всего по причине первично-резистентного течения заболевания. В этой группе 5-летние БСВ и ОВ составили $7 \pm 4 \%$ и $18 \pm 6 \%$ соответственно. Кроме того, в общей группе реципиентов ауто-ТГСК 10-летние БСВ и ОВ не превышают $3 \pm 3 \%$ и $5 \pm 5 \%$ соответственно, что говорит о значительном числе поздних рецидивов заболевания и позволяет поставить под сомнение эффективность дозоинтенсивной консолидации в данной возрастной группе. В описанной нами группе пациентов ответ после ВДПХТ с ауто-ТГСК сохраняется только в 1 из 7 случаев. Более ранний анализ данных итальянского регистра пациентов с НБ, в который были включе-

ны 53 пациента в возрасте от 10 до 18 лет [6], также фиксирует тенденцию к развитию поздних рецидивов и индолентному течению заболевания, при котором долгосрочные результаты лечения значительно хуже. Описанные нами больные также в большинстве случаев характеризовались плохим ответом на терапию 1-й линии. В когортах взрослых пациентов [8, 10] подчеркивалась важность эффективного локального контроля, что соответствует нашему опыту, согласно которому радикальность хирургического лечения играет решающую роль в предотвращении местного рецидива заболевания, а методы ЛТ не демонстрируют достаточной эффективности.

Начиная с 5-летнего возраста, в крупных когортах пациентов с НБ становится заметным изменение спектра биологических факторов риска [1, 3]. Несмотря на сохранение значительного числа больных группы высокого риска и ухудшение результатов лечения по мере увеличения возраста на момент диагноза [4], у таких пациентов крайне редко выявляются многие биологические факторы неблагоприятного прогноза, используемые в настоящее время при стратификации на группы риска, в первую очередь амплификация гена *MYCN*. Так, в когорте INRG [1] амплификация *MYCN* выявлена у 14 (9 %) пациентов старше 10 лет, а в описанной нами группе она не выявлена ни в одном случае. Вероятнее всего, у подростков и молодых взрослых с НБ клиническое течение заболевания определяется другими биологическими механизмами, связанными с альтернативными путями удлинения теломер, в основе которых лежат потеря функции гена *ATRX* и реаранжировки *hTERT* [7, 11] (рисунок). Это же может объяснять сравнительно высокую частоту

хромосомных aberrаций с вовлечением 11q у пациентов старше 10 лет, встречающуюся, по данным INRG, в 33 % случаев [1]. Вовлечение региона 11q часто ассоциировано с мутациями гена *ATRX*, и в силу патогенеза заболевания эти мутации обычно исключают одновременное выявление амплификации *MYCN* [12]. При выполнении таргетного секвенирования в описанной нами группе в 2 из 4 случаев были выявлены мутации *ATRX*. Несмотря на то, что подростки и молодые взрослые с НБ являются наиболее яркой иллюстрацией взаимосвязи *MYCN*-независимого патогенеза заболевания и особенностей клинического течения, доля таких больных, вероятно, составляет до 50–60 % общей численности группы высокого риска [7, 11]. К сожалению, данные крупных исследований пока отсутствуют, а в достаточной степени подробно охарактеризованы лишь небольшие когорты пациентов [13] с относительно небольшой долей больных, у которых выполнялась молекулярная характеристика опухолей. Дальнейшее совершенствование стратификации пациентов высокого риска, в том числе с использованием дополнительных иммуногистохимических маркеров [14], может способствовать более эффективному выбору терапии в тех случаях, когда мы сталкиваемся с первично-резистентным течением заболевания.

Учитывая химиорезистентность и склонность к индолентному течению заболевания у пациентов старше 10 лет с первично-диссеминированной НБ, становится актуальным вопрос выбора альтернативной тактики системной терапии. Несмотря на то, что опыт нашего Центра свидетельствует о потенциальной эффективности комбинированной ХТ и таргет-



Роль поддержания длины теломер в патогенезе НБ, адаптировано из [7, 11]

The role of telomere length maintenance in the pathogenesis of neuroblastoma, adapted from [7, 11]

ной терапии по схеме RIST у отдельных категорий пациентов [15], в рамках описанной группы только в 1 случае наблюдался выраженный клинический эффект. Учитывая потенциальную роль в патогенезе НБ гена *ALK*, он также может сыграть роль мишени для таргетной терапии [16], но эффективному использованию ингибиторов *ALK* препятствует ряд факторов. В первую очередь это сравнительная редкость выявления клинически значимых мутаций. В рамках описанной нами когорты изменения с вовлечением *ALK* при исследовании методом FISH либо секвенировании не были выявлены ни в одном наблюдении. Кроме того, характерные для НБ мутации гена ассоциированы с резистентностью к ингибиторам *ALK* первого поколения [16], хотя последующие поколения сохраняют потенциальную эффективность [17]. Достоверные данные о результативности иммунотерапии у подростков с НБ в данный момент отсутствуют. Важно отметить тот факт, что данные о наиболее крупных когортах пациентов с НБ старше 10 лет на момент постановки диагноза относятся к периоду 1990–2002 гг. [1, 2], т. е. на их примере невозможно оценить роль поддерживающей иммунотерапии антителами к GD2, которые вошли в клиническую практику в более поздний период. Тем не менее на примере отдельных групп взрослых пациентов с НБ описана продуктивность подобной тактики [10]. Данные об эффективности подхода, связанного с применением алло-ТГСК у подростков и молодых взрослых с НБ, также отсутствуют. Наш крайне ограниченный опыт (алло-ТГСК у 3 пациентов) также не позволяет сделать даже предварительные выводы. Тем не

менее, учитывая сложности хирургического лечения, связанные с особенностями местного распространения опухоли у пациентов старшего возраста, и часто выявляемую химиорезистентность, ассоциированную со значительной остаточной опухолью, можно предположить, что алло-ТГСК скорее может использоваться в качестве «платформы» для дополнительной иммунотерапии. Возможность такого подхода продемонстрирована в рамках одного из описанных нами клинических случаев [9]. Учитывая тенденцию к увеличению числа экспрессируемых опухолевых антигенов у больных с индолентным течением заболевания [8], в отдельных случаях можно рассматривать применение ИИКТ. В частности, в 1 наблюдении нам удалось добиться полного ответа по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ. Следует отметить, что данный случай характеризовался рядом биологических особенностей. Только в рамках использованной при таргетном секвенировании панели кроме мутации *ATRX* были выявлены 6 дополнительных потенциально патогенных мутаций, что говорит о значительной мутационной нагрузке.

Заключение

Особенности биологических характеристик НБ у подростков и молодых взрослых обуславливают длительное индолентное течение заболевания с высоким риском рецидива. Учитывая высокую частоту развития химиорезистентности в этой группе и значительное число рецидивов после завершения стандартной терапии для группы высокого риска, в их лечении большую роль могут играть таргетная и иммунотерапия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mossé Y.P., Deyell R.J., Berthold F., Nagakawara A., Ambros P.F., Monclair T., Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Matthay K.K. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(4):627–35. doi: 10.1002/pbc.24777.
2. Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiler C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
3. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldum A., Hero B., Iehara T., Machin D., Mosseri V., Simon T., Garaventa A., Castel V., Matthay K.K. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
4. Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., Pasqualini C., Luksch R., Garaventa A., Canete A., Elliot M., Wiczorek A., Laureys G., Kogner P., Malis J., Ruud E., Beck-Popovic M., Schleiermacher G., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27363. doi: 10.1002/pbc.27363.
5. Shinagawa T., Kitamura T., Katanoda K., Matsuda T., Ito Y., Sobue T. The incidence and mortality rates of neuroblastoma cases before and after the cessation of the mass screening program in Japan: A descriptive study. *Int J Cancer* 2017;140(3):618–25. doi: 10.1002/ijc.30482.
6. Conte M., Parodi S., De Bernardi B., Milanaccio C., Mazzocco K., Angelini P., Viscardi E., Di Cataldo A., Luksch R., Haupt R. Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience. *Cancer* 2006;106(6):1409–17. doi: 10.1002/cncr.21751.
7. Duan X.F., Zhao Q. TERT-mediated and ATRX-mediated Telomere Maintenance and Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):1–6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000840.
8. Suzuki M., Kushner B.H., Kramer K., Basu E.M., Roberts S.S., Hammond W.J., LaQuaglia M.P., Wolden S.L., Cheung N.K.V., Modak S. Treatment and Outcome of Adult-Onset Neuroblastoma. *Int J Cancer* 2018;143(5):1249–58. doi: 10.1002/ijc.31399.
9. Kazantsev I.V., Iukhta T.V., Gevorgian A.G., Tolkunova P.S., Shamin A.V., Baykov V.V., Vorobyov A.V., Kozlov A.V., Karsakova M.A., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. A long-term response to allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor and post-transplant therapy in an adolescent with primary resistant neuroblastoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2020;9(2):71–6. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-2-71-77.
10. Suzuki M., Kushner B.H., Kramer K., Roberts S.S., LaQuaglia M.P., Cheung N.K.V., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy in adults with high-risk neuroblastoma (HR-NB): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *J Clin Oncol* 2017;35(15_s):10550. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10550.
11. Hertwig F., Peifer M., Fischer M. Telomere maintenance is pivotal for high-risk neuroblastoma. *Cell Cycle* 2016;15(3):311–2. doi: 10.1080/15384101.2015.1125243.
12. Zeineldin M., Federico S., Chen X., Fan Y., Xu B., Steward E., Zhou X., Jeon J., Griffiths L., Nguyen R., Norrie J., Easton J., Mulder H., Yergeau D., Liu Y., Wu J., Van Ryn C., Naranjo A., Hogarty M.D., Kamiński M.M., Valentine M., Pruett-Miller S.M., Pappo A., Zhang J., Clay M.R., Bahrami A., Vogel P., Lee S., Shelat A., Sarthy J.F., Meers M.P., George R.E., Mardis E.R., Wilson R.K., Henikoff S., Downing J.R., Dyer M.A. MYCN amplification and ATRX mutations are incompatible in neuroblastoma. *Nat Commun* 2020;11(1):913. doi: 10.1038/s41467-020-14682-6.
13. Duan K., Dickson B.C., Marrano P., Thorner P.S., Chung C.T. Adult-onset neuroblastoma: Report of seven cases with molecular genetic characterization. *Genes Chromosomes Cancer* 2020;59(4):240–8. doi: 10.1002/gcc.22826.
14. Ikegaki N., Shimada H; International Neuroblastoma Pathology Committee. Subgrouping of Unfavorable Histology Neuroblastomas With Immunohistochemistry Toward Precision Prognosis and Therapy Stratification. *JCO Precis Oncol* 2019;3:10.1200/PO.18.00312. doi: 10.1200/PO.18.00312.
15. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пуанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГ и им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(2):129–40. (In Russ.)].
16. Umpathy G., Mendoza-Garcia P., Hallberg B., Palmer R.H. Targeting anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *APMIS* 2019;127(5):288–302. doi: 10.1111/apm.12940.
17. Vasseur A., Cabel L., Geiss R., Schleiermacher G., Pierron G., Kamal M., Jehanno N., Bataillon G., Guinebreteire J.M., Bozec L. Efficacy of Lorlatinib in Primary Crizotinib-Resistant Adult Neuroblastoma Harboring ALKY1278S Mutation. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–5. doi: 10.1200/PO.18.00396.

Статья поступила в редакцию: 03.08.2020. Принята в печать: 13.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 03.08.2020. Accepted for publication: 13.08.2020.

Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями

Е.К. Донюш, З.А. Кондрашова, Ю.А. Поляев, Р.В. Гарбузов

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

Контактные данные: Елена Кронидовна Донюш donyush_e_k@rdkb.ru

Сосудистые аномалии (СА) представляют из себя гетерогенную группу заболеваний, связанных с врожденным нарушением ангиогенеза. Единых протоколов и схем терапии системных форм СА в настоящее время не разработано. Многочисленные сообщения показывают преимущества сиролимуса, ингибитора mTOR, в качестве хорошо переносимой и эффективной антипролиферативной и антиангиогенной терапии у пациентов с СА. В статье представлены результаты терапии 211 пациентов (100 мальчиков и 111 девочек) с СА (6 – с сосудистыми опухолями и 205 – с сосудистыми мальформациями) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (медиана – 9 лет), получавших терапию сиролимусом в течение 1–86 мес (медиана – 24 мес). Сиролимус назначался в стартовой дозе 0,8 мг/м²/сут перорально в 2 приема с интервалом 12 ч. Концентрация препарата в крови поддерживалась в терапевтическом интервале 6–15 нг/мл. Сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии с 2015 г. назначалась только носителям трахеостомы. При возникновении у пациентов инфекционных эпизодов терапия сиролимусом продолжалась без изменения дозы препарата и не влияла на течение заболевания при условии поддержания терапевтической концентрации. Положительный ответ на терапию отмечался у 89,1 % больных с СА в виде уменьшения размеров сосудистого образования по данным визуального осмотра и инструментального контроля. У всех пациентов отмечался клинический ответ на терапию в виде купирования болевого синдрома, уменьшения/купирования кровотечений и связанной с ними сидеропении, уменьшения/купирования лимфорей, нормализации/улучшения показателей гемостаза, увеличения функциональной активности и качества жизни. За весь период наблюдения (2012–2020 гг.) при приеме сиролимуса не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного явления, характерного для посттрансплантационных пациентов, которое требовало бы отмены препарата. В статье представлены 2 клинических случая по опыту использования сиролимуса в лечении больных с капишиформной гемангиоэндотелиомой и обширной венозной мальформацией. Родители дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: сосудистые аномалии, сиролимус, венозная мальформация, капишиформная гемангиоэндотелиома

Для цитирования: Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):22–31.

Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children

E.K. Donyush, Z.A. Kondrashova, Yu.A. Polyayev, R.V. Garbuzov

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

Vascular anomalies (VA) comprise a heterogeneous group of diseases associated with congenital angiogenesis disorder. There are no currently developed unified protocols and treatment regimens for systemic forms of VA. Numerous advantages show sirolimus, an mTOR inhibitor, as a well tolerated and effective antiproliferative and antiangiogenic therapy in patients with VA. The article presents the results of treatment of 211 patients with VA (6 patients with vascular tumors and 205 patients with vascular malformations) aged 2 months to 17 years (median – 9 years), who received sirolimus therapy for 1–86 months (median – 24 months). Sirolimus was administered at a starting dose of 0.8 mg/m²/day orally in two doses with an interval of 12 hours. The concentration of the blood preparation was maintained in the therapeutic range of 6–15 ng/ml. Since 2015, concomitant therapy with co-trimoxazole for the prevention of Pneumocystis pneumonia has been prescribed only to tracheostomy carriers. When infectious episodes occurred in patients, sirolimus therapy continued without changes in the dose of the drug and did not affect the disease, provided that the therapeutic concentration was maintained. A positive response to therapy was observed in 89.1 % of patients with VA in the form of the size of the vascular mass according to the data of visual examination and instrumental control. All patients showed a clinical response to therapy in the form of relief of pain syndrome, reduction/relief of lymphorrhea, reduction/improvement of hemostasis parameters, and an increase in functional activity and quality. For the entire observation period 2012–2020, when taking sirolimus, not a single severe adverse event occurring in post-transplant patients has been reported that would require discontinuation of the drug. The article presents two clinical cases of sirolimus use in the treatment of patients with kaposiform hemangioendothelioma and extensive venous malformation. Parents are encouraged to use the information in scientific research and publications.

Key words: vascular anomalies, sirolimus, venous malformation, kaposiform hemangioendothelioma

For citation: Donyush E.K., Kondrashova Z.A., Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V. Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):22–31.

Информация об авторах

Е.К. Донуш: к.м.н., доцент, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4252-8829>
З.А. Кондрашова: врач-гематолог отделения дневного стационара гематологического и онкологического профиля Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: z.a.kondrashova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6382-8057>
Ю.А. Поляев: д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9554-6414>
Р.В. Гарбузов: д.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-код: 7590-2400

Information about the authors

E.K. Donyush: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of the Day Hospital of Hematology and Oncology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4252-8829>

Z.A. Kondrashova: Hematologist of the Day Hospital Department of Hematology and Oncology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: z.a.kondrashova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6382-8057>

Yu.A. Polyayev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Interventional Radiology 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: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9554-6414>

R.V. Garbuzov: Dr. of Sci. (Med.), Doctor of the Interventional Radiology 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: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-code: 7590-2400

Вклад авторов

Е.К. Донуш: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

З.А. Кондрашова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Ю.А. Поляев, Р.В. Гарбузов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.K. Donyush: article design development, 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

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

Yu.A. Polyayev, R.V. Garbuzov: selection of topics for publication, 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

Сосудистые аномалии (СА) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, связанных с врожденным нарушением ангиогенеза. СА имеют различную частоту встречаемости, локализацию, степень тяжести клинических проявлений, бывают локальными и генерализованными. Согласно классификации ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 2018 г. все СА делятся на 2 большие группы: сосудистые опухоли и сосудистые мальформации (таблица) [1].

Сосудистые опухоли характеризуются пролиферацией эндотелиальных клеток, могут быть доброкачественными (гемангиомы), локально агрессивными/редко метастазирующими (гемангиоэндотелиомы, за исключением эпителиоидной) и злокачественными (эпителиоидная гемангиоэндотелиома и ангиосаркома) [2]. У детей наиболее часто встречаются гемангиомы. Врожденные гемангиомы к моменту родов полностью сформированы и могут быстро инволюционировать в течение короткого времени (RICH), частично инволюционировать (PICH) или не инволюционировать вообще (NICH).

Инфантильная гемангиома возникает в течение первых 2 мес после рождения. В настоящее время существуют 2 теории ее возникновения. Согласно 1-й теории, причиной возникновения инфантильной гемангиомы является ткань плаценты, проникающая

в ткани плода во время беременности или родов, согласно 2-й — прогениторные стволовые клетки, обнаруживаемые в циркуляции у пациентов [3]. Наиболее часто, по данным P. Dickinson et al., инфантильные гемангиомы выявляются у маловесных недоношенных девочек, родившихся от беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения [4]. В терапии проблемных инфантильных гемангиом в настоящее время успешно используют пропранолол в дозе 2–3 мг/кг/сут в 2–3 приема [5].

Другие сосудистые опухоли, например КНЕ, инфильтративно поражают кожу, подкожную клетчатку, мышечные слои, и могут стать причиной развития синдрома Казабаха–Мерритт, тяжелой вторичной коагулопатии потребления с летальностью до 14–24 % [6]. Убедительных результатов эффективности использования стероидов, цитостатиков (винкристин, циклофосфан, актиномицин) и препаратов интерферона-α для лечения КНЕ не получено [7].

Сосудистые мальформации представляют собой морфогенетическую аномалию сосудистой сети без пролиферации эндотелиальных клеток, следовательно, не могут регрессировать [8]. Сосудистые мальформации развиваются до рождения ребенка и растут вместе с ним. При травмах, инфекционных заболеваниях, гормональных изменениях рост сосудистых мальформаций может ускоряться.

Классификация СА (ISSVA, 2018)
Classification of VA (ISSVA, 2018)

Сосудистые опухоли <i>Vascular tumors</i>	Сосудистые мальформации <i>Vascular malformations</i>
Доброкачественные: Benign: <ul style="list-style-type: none"> • инфантильная (младенческая) гемангиома <i>infantile (infant) hemangioma</i> • врожденная гемангиома (RICH, NICH, PICH) <i>congenital hemangioma (RICH, NICH, PICH)</i> • пучковая ангиома <i>tufted angioma</i> • веретенноклеточная гемангиома <i>spindle cell hemangioma</i> • эпителиоидная гемангиома <i>epithelioid hemangioma</i> • пиогенная гранулема (дольчатая капиллярная гемангиома) <i>pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma)</i> • другие <i>other</i> 	Простые: Simple: <ul style="list-style-type: none"> • капиллярные (CM) <i>capillary</i> • венозные (VM) <i>venous</i> • лимфатические (LM) <i>lymphatic</i> • артериовенозные (AVM) <i>arteriovenous</i> • артериовенозная фистула (AVF) <i>arteriovenous fistula</i>
Пограничные (локально агрессивные): Borderline (locally aggressive): <ul style="list-style-type: none"> • капошиформная гемангиоэндотелиома (КНЕ) <i>kaposiform hemangioendothelioma (KHE)</i> • ретиформная гемангиоэндотелиома <i>retiform hemangioendothelioma</i> • папиллярная внутрилимфатическая ангиоэндотелиома (PILA), опухоль Дабска <i>papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA), Dabsk tumor</i> • композитная гемангиоэндотелиома <i>composite hemangioendothelioma</i> • псевдомиогенная гемангиоэндотелиома <i>pseudomyogenic hemangioendothelioma</i> • полиморфная гемангиоэндотелиома <i>polymorphic hemangioendothelioma</i> • гемангиоэндотелиома не определенная <i>hemangioendothelioma not defined</i> • саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i> • другие <i>other</i> 	Комбинированные: Combined: CVM, CLM, LVM, CLVM, CAVM, CLAVM, CVAVM, CLVAVM
Злокачественные: Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • ангиосаркома <i>angiosarcoma</i> • эпителиоидная гемангиоэндотелиома <i>epithelioid hemangioendothelioma</i> • другие <i>other</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Аномалии по названию крупных сосудов (трупкулярные/стволовые) <i>Abnormalities in the name of large vessels (truncular/stem)</i> • СА, связанные с другими аномалиями (синдромы и другие) <i>VA associated with other anomalies (syndromes and others)</i>

VM и комбинированные мальформации с венозным компонентом и низкой скоростью кровотока могут приводить к развитию локальной внутрисосудистой коагулопатии потребления, формированию флеболитов и болевого синдрома [8, 9]. Для уменьшения болевого и отеочного синдромов рекомендуется использовать компрессионное белье, венотоники, низкомолекулярные гепарины.

LM и комбинированные мальформации с лимфатическим компонентом могут приводить к значительному обезображиванию пациента вследствие гипертрофии мягких тканей (рис. 1) и костей скелета.

При вовлечении в патологический процесс костной ткани развивается массивный остеолит, синдром Горхема или «исчезающая кость» [10, 11]. При диффузных LM органов грудной клетки и брюшной



Рис. 1. Обширная лимфангиома шеи

Fig. 1. Extensive lymphangioma of the neck

полости возникают хилезные выпоты с нарушением функции органов. Возникающая лимфорея может приводить к развитию гипо- и диспротеинемии, вторичному иммунодефицитному состоянию. Блеббинг клеток кожи способствует развитию целлюлита и тяжелых инфекций. Стандарты терапии LM не разработаны, применяются препараты интерферона- α [12, 13], бифосфонаты при остеоллизе [14], цитостатики (циклофосфан) [15], бевацизумаб (авастин) [16].

В качестве хирургической коррекции VM и LM применяются склеротерапия, иссечение с «дебалкингом», криотерапия и электрокоагуляция. Для коррекции CM используется лазеротерапия.

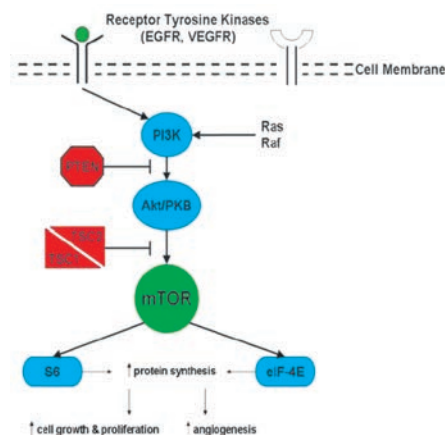
СА могут значительно нарушать качество жизни ребенка, приводить к обезображиванию внешности, ограничению физической активности, развитию жизнеугрожающих состояний (патология гемостаза, инфекционные осложнения, сдавление жизненно важных органов). Единые протоколы и схемы терапии для пациентов с СА в настоящее время не разработаны. Радикальная хирургическая коррекция не всегда возможна вследствие обширности поражения, близости жизненно важных органов и часто связана с возникновением рецидивов заболевания.

В 2008–2011 гг. в литературе появились первые сообщения по использованию сиролимуса в качестве антипролиферативного агента для лечения СА у детей [17, 18].

Рапамицин (сиролимус) относится к природным антибиотикам с иммуносупрессивным эффектом. Он является макроциклическим лактоном, продуктом метаболизма бактерии *Streptomyces hygroscopicus* с острова Пасхи (Rapa Nui), от которого и получил свое название. Впервые рапамицин был выделен Суреном Сегалом и др. в 1972 г. и длительное время применялся как противогрибковый агент [19]. Впоследствии было показано, что рапамицин обладает свойствами иммунодепрессанта, предотвращая активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов за счет блокирования кальций-опосредованной и кальций-независимой внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов интерлейкина-2 (ИЛ-2) и других факторов роста (Kuo et al., 1992). Сиролимус, аналогично циклоспорину и такролимусу, образует в клетке комплекс с иммуофилином – белком FKBP-12. Однако комплекс сиролимуса с FKBP-12 ингибирует не кальциневрин, а киназу mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих), которая является ключевым ферментом регуляции клеточного цикла, останавливая его на границе периодов G0 и S (Brown et al., 1994).

Белок mTOR, открытый в 1991 г., т. е. почти через 20 лет после выявления и использования рапамицина в качестве антибиотика, имеет молекулярную массу 289 кДа и относится к классу серин-треониновых протеинкиназ. Он действует как универсальный выключатель многочисленных клеточных процессов, включающих клеточный катаболизм, клеточный анаболизм, клеточную подвижность, ангиогенез

и клеточный рост [20, 21]. mTOR регулируется фосфотидилинозитол-3-киназой (PI3K) (рис. 2). Мутации в комплексе туберозного склероза, супрессорных белках TSC1 и TSC2, которые располагаются «выше» белка mTOR в сигнальном пути, приводят к развитию у человека туберозного склероза и лимфангиолейомиоматоза [13]. Сиролимус с успехом используется в лечении этих заболеваний, приводя к значительному сокращению опухолевых образований [22]. Применение сиролимуса и других ингибиторов mTOR при заболеваниях, в основе которых лежит нарушение в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR (EGFR-, RAS- и PTEN-патии), дает аналогичный эффект [23].



Критерий 2. Отсутствие специфических средств лечения.

Критерий 3. Анализ научных данных дает основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект (куративный или паллиативный) у данного пациента.

Решение о назначении препарата с антипролиферативной целью у детей принимается консилиумом врачей медицинского учреждения с оформлением протокола врачебной комиссии и подписанием информированного согласия.

За период 2012–2020 гг. в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова терапия сиролимузом была назначена 211 пациентам с различными СА (6 – с сосудистыми опухолями и 205 – с сосудистыми мальформациями). Среди них 25 больных с синдромом Клиппеля–Треноне, 5 – с КНЕ, 5 – с синдромом Бина, 4 – с синдромом Протея, 3 – с CLOVES-синдромом, 3 – с FAVA. Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1,1 (100 мальчиков и 111 девочек). Средний возраст детей – 9,2 года, медиана – 9 лет (от 2 месяцев до 17 лет). У 49,3 % пациентов отмечались признаки сидеропении (23,4 % – железодефицитная анемия различной степени тяжести, 25,9 % – латентный дефицит железа). Длительность терапии составляла от 1 до 86 мес, медиана – 24 мес. Сиролимуз назначался в стартовой дозе 0,8 мг/м²/сут перорально в 2 приема с интервалом 12 ч. Концентрация препарата в крови поддерживалась в терапевтическом интервале 6–15 нг/мл, доза препарата составляла 0,125–4 мг/сут. Сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии с 2015 г. назначалась только носителям трахеостомы. При возникновении у пациентов инфекционных эпизодов терапия сиролимузом продолжалась без изменения дозы препарата и не влияла на течение заболевания при поддержании концентрации в терапевтическом интервале 6–15 нг/мл. До начала и во время терапии сиролимузом проводился регулярный лабораторный и инструментальный контроль состояния пациентов. В перечень обязательных лабораторных исследований входили: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, ретикулоцитов, скорость оседания эритроцитов; биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, общий и прямой билирубин, печеночные трансаминазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, глюкоза, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, ферритин); иммуноглобулины А, М, G; коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, D-димер); общий анализ мочи. С учетом влияния сиролимуза на липидный обмен (гиперлипидемия) проводилась оценка рисков тромбообразования –

определение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбин-3, протеин С, протеин S), гомоцистеина, липопротеина А, антител к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1, волчаночного антикоагулянта. Выполнялся ультразвуковой контроль состояния органов брюшной полости, почек, электрокардиография. Сосудистые образования исследовались с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Обязательным был также визуальный контроль сосудистого образования (фотофиксация родителями/опекунами пациента ежеквартально).

Результаты

Положительный ответ на терапию отмечался у 89,1 % пациентов с СА в виде уменьшения размеров сосудистого образования по данным визуального осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ), УЗДГ, КТ или МРТ. У всех больных отмечался клинический ответ на терапию в виде купирования болевого синдрома, уменьшения/купирования кровотечений и связанной с ними сидеропении, уменьшения/купирования лимфореи, нормализации/улучшения показателей гемостаза, увеличения функциональной активности и качества жизни.

За весь период наблюдения с 2012 по 2020 г. при приеме сиролимуза не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного явления, характерного для посттрансплантационных пациентов, которое требовало бы отмены препарата, а именно: мукозиты, нейтропения, тромбоцитопения, повышение печеночных трансаминаз, гипергликемия, диарея. Среди побочных эффектов, зарегистрированных у 211 пациентов с СА, получавших терапию сиролимузом с антипролиферативной целью и имевших концентрацию препарата в крови в терапевтическом диапазоне 6–15 нг/мл, наиболее часто отмечались рецидивирующие стоматиты – 25,74 %. У 10,92 % детей была выявлена дислипидемия, у 6,24 % – повышение уровня холестерина в крови выше исходного. Данные побочные эффекты были легко контролируемы и не требовали отмены препарата.

Ниже представлены 2 клинических случая, демонстрирующие эффективность терапии сиролимузом при КНЕ (сосудистая опухоль) и обширной VM верхней конечности и грудной клетки (сосудистая мальформация) у детей, наблюдавшихся в отделении дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2014–2020 гг. Родители дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай № 1

Пациент М., 2,5 года, поступил в РДКБ в 2016 г. с жалобами на наличие сосудистого образования в области правого бедра и ягодицы, укорочение левой нижней конечности, хромоту.

Из анамнеза известно: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания в 6, 18, 35 нед, срочных самостоятельных родов с ранним излитием околоплодных вод, короткой пуповиной. Масса при рождении — 3610 г, длина — 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Профилактические прививки по возрасту. Аллергоанамнезотягощен по atopическому дерматиту.

Со 2-го полугодия жизни у ребенка появились красные сосудистые пятна на коже правой ягодицы с тенденцией к росту. Мальчик наблюдался сосудистыми хирургами по месту жительства с диагнозом «капиллярная дисплазия правой подвздошной области», лечения не получал, начал хромать при ходьбе. В возрасте 1 года 4 месяцев укорочение левой нижней конечности составляло 0,4 см, в возрасте 1 года 8 месяцев — 1,8 см.

При госпитализации в РДКБ в мае 2016 г. в области правой ягодицы с переходом на правое бедро определялось плоское сосудистое образование красного цвета, горячее на ощупь, без нарушения трофики тканей (рис. 3). У пациента отмечался болевой синдром, вынужденное положение правой нижней конечности, которая была удлинена на 2 см. Ребенок хромал при ходьбе.



Рис. 3. КНЕ правой ягодичной области и верхней трети бедра (до начала терапии сиролимусом и через 3 мес лечения)

Fig. 3. KHE of the right gluteal region and upper third of the thigh (before the start of sirolimus therapy and after 3 months of therapy)

По результатам УЗИ, ангиографии с 3D-реконструкцией, биопсии образования (гистологическая картина и иммунофенотип) была диагностирована КНЕ правой ягодичной области и верхней трети правого бедра (гиперваскулярное образование с нечеткими контурами, кровоснабжение из париетальных ветвей внутренней подвздошной артерии, латеральной артерии бедра без признаков артериовенозного сброса).

При обследовании выявлены признаки вторичной коагулопатии (повышение уровня D-димера до 10 норм при нормальных уровнях фибриногена и количества тромбоцитов), снижение уровня протеина S до 26 % (норма — 64–168 %). Другие лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. Выявлены признаки билиарной дисфункции, реактивные изменения поджелудочной железы по данным УЗИ.

Учитывая прогрессирование заболевания, наличие угрозы для жизни пациента в связи с развитием вторичной коагулопатии, невозможность хирургической коррекции, наличие данных по эффективности

и безопасности применения препарата Рапамун у детей с врожденным пороком развития сосудов, по данным зарубежных исследований, а также собственного опыта, консилиум врачей РДКБ рекомендовал по жизненным показаниям применение препарата Рапамун (sirolimus) ежедневно, длительно, не менее 2 лет. Оформлен протокол врачебной комиссии, подписано информированное согласие. Прием препарата начат 20.06.2016.

Доза сиролимуса откалибрована до достижения терапевтической концентрации в крови в диапазоне 6–15 нг/мл и составила 1 мг/сут (0,5 мг 2 раза в день). Переносимость терапии удовлетворительная.

При госпитализации в отделение дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ в октябре 2016 г. (через 3 мес от начала терапии) отмечалась выраженная положительная динамика по данным визуального осмотра (в области правой ягодицы небольшая припухлость, кожа над образованием не изменена, сосудистая сеть не визуализируется, правая нижняя конечность удлинена на 0,7 см) и результатов УЗИ (сокращение размеров образования в 2,5 раза) (см. рис. 3). Также на фоне терапии отмечалось купирование болевого синдрома, снижение уровня D-димера до 7 норм. Прием сиролимуса в дозе 1 мг/сут продолжен, концентрация препарата в крови 7,5 нг/мл.

В межгоспитальном периоде в декабре 2016 г. ребенок перенес острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), получал симптоматическую терапию с положительным эффектом. Инфекционный эпизод разрешился без последствий. Отмены терапии или коррекции дозы сиролимуса не требовалось. В феврале 2017 г. у мальчика выявлен латентный дефицит железа, получал курс ферротерапии с положительным эффектом.

При обследовании в РДКБ в апреле 2017 г. (10 мес от начала терапии) сохранялась положительная динамика по данным визуального осмотра (отсутствие изменений кожи, болезненности в области правой ягодицы, правая нижняя конечность удлинена на 0,7 см), полностью купирован болевой синдром, отсутствовало вынужденное положение правой нижней конечности (рис. 4). В коагулограмме отмечалась нормализация уровня D-димера. Выявлена дислипидемия с повышением индекса атерогенности. Концентрация сиролимуса в крови терапевтическая — 7,6 нг/мл, терапия продолжена без изменения дозы препарата.



Рис. 4. КНЕ правой ягодичной области и верхней трети бедра (через 10 мес терапии сиролимусом)

Fig. 4. KHE of the right gluteal region and upper third of the thigh (after 10 months of sirolimus therapy)

При обследовании в РДКБ в октябре 2017 г. (15 мес от начала терапии) сохранялась положительная динамика в виде уменьшения размеров образования по данным УЗДГ, отсутствовала разница в длине нижних конечностей (клинический и стабиллометрический контроль). Выявлены гиперхолестеринемия, дислипидемия с повышением индекса атерогенности. Других изменений лабораторных показателей не отмечалось. Доза сиролимуза увеличена до 1,5 мг/сут под контролем концентрации препарата в крови.

В межгоспитальный период отмечались эпизоды ОРВИ, стоматиты. Получал симптоматическую терапию, в назначении антибактериальных препаратов не нуждался. Терапия сиролимузом не прерывалась, доза препарата не изменялась.

При обследовании в РДКБ в апреле 2018 г. (22 мес от начала терапии) (рис. 5) концентрация сиролимуза терапевтическая — 11 нг/мл, переносимость терапии удовлетворительная. По данным УЗДГ в области мягких тканей правой ягодицы, по латеральной поверхности, на глубине 10 мм от кожи определялся структурно измененный участок без четких контуров размером 7–8 мм с повышенной эхогенностью без патологической васкуляризации. Сохранялась дислипидемия с повышением индекса атерогенности, повышение уровня холестерина до 5,78 ммоль/л. Терапия сиролимузом в дозе 1,5 мг/сут продолжена.

При обследовании в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в октябре 2018 г. (28 мес от начала терапии) сохранялись дислипидемия, повышение уровня холестерина до 5,49 ммоль/л, терапевтическая концентрация сиролимуза в крови (9,3 нг/мл). По данным КТ с контрастным усилением определялись атрофические изменения большой и малой ягодичных мышц справа, подкапсульно структура мышц неоднородна за счет наличия участков пониженной плотности (жидкостный компонент), зон патологического накопления контраста и гиперваскулярных образований в данной области не выявлено. Учитывая результаты проведенного обследования, терапия сиролимузом завершена.

При обследовании в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в июне 2019 г. (8 мес после отмены терапии) клинических и инструментальных признаков рецидива сосудистой опухоли не выявлено. По данным УЗДГ

структура мышц в области ягодицы и паховой области справа без выраженных изменений, рисунок не изменен, эхогенность умеренно повышена, лимфатические узлы не увеличены, подвздошные сосуды без особенностей. Изменений в коагулограмме нет. Сохранялись признаки дислипидемии.

На момент написания статьи длительность ремиссии у ребенка с КНЕ после отмены терапии сиролимузом составила 22 мес.

Клинический случай № 2

Пациентка Д., 6 лет, поступила в отделение дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ в июне 2014 г. с жалобами на наличие вторичного тромбеморрагического состояния вследствие обширной VM в области левой верхней конечности и грудной клетки.

Из анамнеза известно: девочка от физиологически протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов с нормальными весоростовыми параметрами и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Аллергоанамнез неотягощен. При рождении у ребенка выявлена обширная ангиома левой верхней конечности и грудной клетки. Пациентка наблюдалась сосудистым хирургом по месту жительства, лечения не получала. Сосудистое образование росло в объеме вместе с ребенком, сохраняя границы, выявленные при рождении. Периодически в области пораженной конечности и грудной клетки возникали слабо болезненные очаги уплотнения (флеболиты).

Впервые обследована в РДКБ в феврале 2010 г. в возрасте 3,5 года. По данным УЗДГ и ангиографии выявлена обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (артериальное русло развито правильно, в капиллярную фазу отмечаются множественные мелкие участки гиперваскуляризации, в венозную фазу — скопление рентгеноконтрастного вещества в мягких тканях, множественных венозных лакунах; магистральные вены и подключичная вена слева не контрастируются). Рекомендована эластическая компрессия, курсы венотоников.

При госпитализации в РДКБ в феврале 2014 г. в возрасте 6 лет по данным контрольной ангиографии артериальное русло левой руки умеренно гипертрофировано, раннее контрастирование множественных гигантских флебозктазов в проекции левой руки и грудной клетки слева, подключичная вена и вены левой руки не контрастируются; при каротидной артериографии контрастируются верхняя полая и яремные вены, левая подключичная вена в виде культи. После удаления катетера по окончании исследования отмечалось профузное кровотечение в течение 2,5 ч, купированное введением концентрата протромбинового комплекса и свежезамороженной плазмы.

При обследовании по месту жительства выявлено тромбеморрагическое состояние на фоне распространенной VM — коагулопатия потребления с тромбоцитопенией до $106 \times 10^9/\text{л}$, гипофибриногенемией $< 0,5 \text{ г/л}$, снижением протейна С до 51 % (норма — 70–130 %). Начата терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) в профилактической дозе.



Рис. 5. КНЕ правой ягодичной области и верхней трети бедра (через 22 мес терапии сиролимузом)

Fig. 5. KNE of the right gluteal region and upper third of the thigh (after 22 months of sirolimus therapy)

При госпитализации в РДКБ в июне 2014 г. левая сто-
рона туловища и левая верхняя конечность значительно
увеличены в объеме, деформированы за счет гигант-
ских флебоэктазов, функция левой верхней конечности
значительно снижена. Кожа в области сосудистого
образования синюшного цвета, истончена. Пальпиру-
ются множественные флеболиты до 1,5 см в диаметре
(рис. 6). По тяжести состояния пациентки, учитывая
рост сосудистой мальформации, невозможность про-
ведения хирургической коррекции, развитие вторичной
коагулопатии потребления с тромбоцитопенией, гипо-
фибриногенемией, тромбогеморрагическим состояни-
ем, которое может создать угрозу жизни, консилиум
врачей постановил разрешить к индивидуальному при-
менению по жизненным показаниям препарат Рапа-
мун (sirolimus), ежедневно, длительно, не менее 2 лет.
Оформлен протокол врачебной комиссии, подписано
информированное согласие. Прием сиролимуса начат
01.07.2014 в дозе 1 мг/сут. В динамике доза препарата
увеличена до 2 мг/сут под контролем концентрации
в крови.



Рис. 6. Обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (до начала терапии сиролимусом)

Fig. 6. Extensive VM of the left upper limb and chest (before starting sirolimus therapy)

В ноябре 2014 г. (4 мес от начала терапии) отмечал-
ся эпизод тромбофлебита в области VM левой верхней
конечности, получала антикоагулянтную терапию НМГ
в терапевтической дозе, антибактериальную терапию
с положительным эффектом. Доза сиролимуса уменьше-
на до 1,5 мг/сут. В апреле 2015 г. в области левого плеча
пальпировался тромб размером 8 × 5 см, в июне 2015 г. —
5 × 3 см, к ноябрю 2015 г. на фоне антикоагулянтной
терапии тромб разрешился.

На фоне терапии сиролимусом отмечалась положи-
тельная динамика в виде сокращения объема сосуди-
стого образования (рис. 7), уменьшения степени выра-
женности болевого синдрома в пораженной конечности,
уменьшения признаков вторичной коагулопатии (нор-
мализация количества тромбоцитов, повышение уров-
ня фибриногена до 1,87 г/л). Терапия НМГ продолжена
в профилактической дозе.

При госпитализации в РДКБ в июне 2016 г. (23 мес
от начала терапии) концентрация сиролимуса в кро-
ви не терапевтическая, доза препарата увеличена до
3 мг/сут. Уменьшились признаки вторичной коагулопа-
тии — тромбоциты $241 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген — 1,8 г/л,



Рис. 7. Обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (через 12 мес терапии сиролимусом)

Fig. 7. Extensive VM of the left upper limb and chest (after 12 months of sirolimus therapy)

нормализовался уровень протеина С — 72 %. Сохранялось
повышение уровня D-димера > 20 норм. Выявлены гомо-
цистеинемия до 9,37 мкмоль/л (норма < 8 мкмоль/л),
дислипидемия, снижение уровня протеина S до 13 %
(норма — 60–150 %). Другие лабораторные показатели
были в пределах референсных значений.

В межгоспитальный период состояние ребенка оста-
валось стабильным, сохранялась положительная клини-
ческая динамика в виде уменьшения объема сосудистого
образования и степени выраженности болевого синдро-
ма в пораженной конечности. Не отмечалось увеличения
частоты инфекционных заболеваний (2 эпизода ОРВИ
в течение года), отсутствовали стоматиты.

При госпитализации в РДКБ в августе 2017 г.
(37 мес от начала терапии, отсутствие приема препа-
рата в течение 2 мес) отмечались значительное повы-
шение уровня D-димера, гипофибриногенемия до 1,04 г/л,
тромбоциты — $156 \times 10^9/\text{л}$. Выявлены нормальные уровни
протеина S — 79 %, протеина С — 105 %, незначительное
повышение холестерина (5,33 ммоль/л), дислипидемия,
гомоцистеинемия до 9,12 мкмоль/л. Доза сиролимуса
увеличена до 4 мг/сут под контролем концентрации
препарата в крови.

В межгоспитальный период трижды перенесла
ОРВИ, однократно получала антибактериальную тера-
пию, стоматитов не отмечалось.

При госпитализации в РДКБ в марте 2018 г.
(45 мес от начала терапии) сохранялись гиперхолесте-
ринемия (5,91 ммоль/л), дислипидемия, гомоцистеи-
немия (10,9 мкмоль/л). Доза сиролимуса составляла
4 мг/сут, концентрация препарата в крови — 6,8 нг/мл
(терапевтическая). На фоне лечения отмечалось сокра-
щение объема сосудистого образования и количества
флеболитов, купирован болевой синдром. Сохранялись
признаки вторичной коагулопатии (гипофибриногене-
мия до 1,33 г/л, повышение уровня D-димера > 44 норм),
тромбоциты — $241 \times 10^9/\text{л}$.

В межгоспитальный период инфекционных эпизо-
дов, стоматитов не отмечалось. В сентябре 2018 г.
перенесла посттравматический перелом левой лучевой
кости (удар мячом). На контрольной рентгенограмме
от октября 2018 г.: консолидация зоны перелома, ось
правильная.

При госпитализации в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в октябре 2018 г. (51 мес от начала терапии) сохранялись гиперхолестеринемия (5,85 ммоль/л), дислипидемия, гомоцистеинемия (10,5 мкмоль/л), выявлена гипертриглицеридемия (2,29 ммоль/л). Доза препарата не менялась и составляла 4 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная. На фоне лечения сохранялась положительная динамика в виде сокращения объема сосудистого образования (рис. 8), уменьшения признаков вторичной коагулопатии: фибриноген — 1,91 г/л, тромбоциты — $209 \times 10^9/\text{л}$. Сохранялось повышение уровня D-димера > 37 норм. На УЗДГ плечевого пояса слева артериальный кровоток не изменен, магистральные вены отчетливо дифференцировать не удалось из-за выраженных структурных изменений подкожно-жирового слоя преимущественно за счет флебоэктазов от 3 до 15 мм, в просвете большинства которых выражены признаки стаза; подобные структурные изменения в мягких тканях грудной клетки; структура глубоких мышц не изменена.



Рис. 8. Обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (через 51 мес терапии сиролимусом)

Fig. 8. Extensive VM of the left upper limb and chest (after 51 months of sirolimus therapy)

С ноября 2018 г. по май 2019 г. отмечались 3 эпизода ОРВИ, вирусная инфекция Коксаки, ротавирусная инфекция. Получала симптоматическую терапию.

При госпитализации в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в июле 2019 г. (60 мес от начала терапии) на фоне терапии сиролимусом в дозе 4 мг/сут и НМГ в профилактической дозе сохранялась положительная клиническая динамика в виде уменьшения объема сосудистого образования, количества флеболитов, отсутствия болевого синдрома в пораженной конечности. Уменьшились признаки вторичной коагулопатии: фибриноген — 2,4 г/л, повышение D-димера > 15 норм. На УЗДГ плечевого пояса слева в сравнении с обследованием от октября 2018 г. изменение эхо-картины: в просвете многих флебоэктазов регистрируется низкий спонтанный кровоток; часть наиболее глубоко расположенных флебоэктазов с эхо-признаками стаза в просвете; магистральные вены отчетливо дифференцировать не удалось; артериальный кровоток не изменен. Выявлены гиперхолестери-

немия (5,92 ммоль/л), дислипидемия, гомоцистеинемия (10,4 мкмоль/л), гипертриглицеридемия (1,94 ммоль/л). Концентрация сиролимуза в крови — 8,8 нг/мл (терапевтическая), прием препарата в дозе 4 мг/сут продолжен.

На момент написания статьи длительность приема сиролимуза у ребенка с обширной VM левой верхней конечности и грудной клетки с развитием вторичного тромбогеморрагического состояния составила 73 мес, переносимость терапии удовлетворительная. Девочка учится в общеобразовательной школе.

Заключение

При постановке диагноза СА необходимо использование единой классификации — ISSVA, 2018. Диагноз СА при необходимости должен быть подтвержден гистологически. Перед назначением терапии необходимо проведение МРТ/КТ и УЗДГ.

Показанием для назначения сиролимуза являются СА, приводящие к тяжелым и жизнеугрожающим осложнениям, нарушению качества жизни (врожденные гемангиомы, КНЕ, прогрессирующие сосудистые мальформации). Побочные эффекты терапии легко контролируются и не требуют отмены препарата.

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность использования сиролимуза в качестве антипролиферативной и антиангиогенной терапии у детей с СА при невозможности хирургической коррекции.

У пациента с КНЕ правой ягодичной области и верхней трети правого бедра терапия сиролимусом привела к быстрому купированию болевого синдрома, нормализации коагулологических показателей, нормализации длины нижних конечностей, исчезновению хромоты. Среди побочных эффектов терапии отмечались рецидивирующие стоматиты и изменения липидограммы. Через 28 мес от начала терапии при подтверждении полного регресса КНЕ сиролимуз был отменен. Длительность наблюдения после отмены терапии составляет 22 мес, признаков рецидива сосудистой опухоли не отмечается.

Пациентка с обширной VM левой верхней конечности и грудной клетки получает терапию в течение 73 мес, что позволило значительно уменьшить объем сосудистого образования, купировать болевой синдром, проявления вторичной коагулопатии, восстановить функциональную активность пораженной конечности. В качестве побочных эффектов терапии в настоящее время выявлены только изменения липидограммы.

Сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии пациентам не назначалась, учитывая нормальные иммунологические показатели. При присоединении инфекционных эпизодов терапия сиролимусом продолжалась без изменения суточной дозы препарата.

Хорошая переносимость препарата позволила контролировать основные проявления заболевания и значительно улучшить качество жизни детей с различными видами СА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies®. 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Accessed. [Electronic resource]: <http://www.issva.org/classification>.
2. Хачатрян Л.А., Клецкая И.С., Орехова Е.В. Синдромальная венозная мальформация – диссеминированный венозный ангиоматоз Бина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(3):78–87. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-78-87. [Khachatryan L.A., Kleckaya I.S., Orekhova E.V. Syndromic venous malformation – Bean's disseminated venous angiomatosis. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(3):78–87. (In Russ.)].
3. Yu Y., Flint A.F., Mulliken J.B., Wu J.K., Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. Blood 2004;4(103):1373–5. doi: 10.1182/blood-2003-08-2859.
4. Dickinson P., Christou E., Wargon O. A prospective study of Infantile Hemangiomas with focus on incidence and risk factors. Pediatr Dermatology 2011;13:470–8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x.
5. Richter G.T., Friedman A.B. Hemangiomas and Vascular Malformations: Current Theory and Management. Int J Pediatric 2012;7:645–58. doi: 10.1155/2012/645678.
6. Lyons L.L., North P.E., Mac-Moune Lai F., Stoler M., Folpe A., Weiss S. Kaposiform hemangioendothelioma: A study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. Am J Surg Pathol 2004;28:559–68. doi: 10.1097/00000478-200405000-00001.
7. Hauer J., Graubner U., Konstantopoulos N., Schmidt S., Pfluger T., Schmid I. Effective treatment of kaposiform hemangioendotheliomas associated with Kasabach–Merritt phenomenon using four-drug regimen. Pediatr Blood Cancer 2007;49:852–4. doi: 10.1002/pbc.20750.
8. Milliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982;69(3):412–22. doi: 10.1097/00006534-198203000-00002.
9. Domp Martin A., Acher A., Thibon P., Tourbach S., Hermans C., Deneys V., Pocock B., Lequerrec A., Labbé D., Barrellier M., Vanwijck R., Vikkula M., Boon L. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. Arch Dermatology 2008;144:873–7. doi: 10.1001/archderm.144.7.873.
10. Patel D.V. Gorham's disease or massive osteolysis. Clin Med Res 2005;3(2):65–74. doi: 10.3121/cmr.3.2.65.
11. Venkatramani R., Ma N.S., Pitukcheewanont P., Malogolowkin M., Mascarenhas L. Gorham's disease and diffuse lymphangiomatosis in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer 2011;56:667–70. doi: 10.1002/pbc.22948.
12. Reinhardt M.A., Nelson S.C., Sencer S.F., Bostrom B., Kurachek S., Nesbit M. Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19(3):232–6. doi: 10.1097/00043426-199705000-00010.
13. Takahashi A., Ogawa C., Kanazawa T., Watanabe H., Suzuki M., Suzuki N., Tsuchida Y., Morikawa A., Kuwano H. Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomatosis: a severe case of Gorham-Stout syndrome. J Pediatr Surg 2005;40(3):E47–50. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.11.015.
14. Hammer F., Kenn W., Wesselmann U., Hofbauer L., Delling G., Allolio B., Arlt W. Gorham-Stout disease – stabilization during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res 2005;20(2):350–3. doi: 10.1359/JBMR.041113.
15. Dickerhoff R., Bode V.U. Cyclophosphamide in non-resectable cystic hygroma. Lancet 1990;335(8703):1474–5. doi: 10.1016/0140-6736(90)91512-9.
16. Grunewald T.G.P., Damke L., Maschan M., Petrova U., Surianinova O., Esipenko A., Konovalov D., Behrends U., Schiessl J., Wörtler K., Burdach S., Luettichau I. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. Ann Oncol 2010;21:1733–4. doi: 10.1093/annonc/mdq331.
17. Deborah J.M., Toby N.T., Janet L.M., Martin J., Chee W., Walker J., Kirk E., Baxter R., Marshall G. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. Nat Clin Pract Oncol 2008;5(6):357–61. doi: 10.1038/npcncl112.
18. Hammil A.M., Wentzel M., Gupta A., Stephen N., Anne L., Ravindhra E., Roshni D., Richard G.A., Denise M. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. Pediatr Blood Cancer 2011;57:1018–24. doi: 10.1002/pbc.23124.
19. Vézina C., Kudelski A., Sehgal S.N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. J Antibiot (Tokyo) 1975;28(10):721–6. doi: 10.7164/antibiotics.28.721.
20. Зубова С.Г., Шитикова Ж.В., Поспелова Т.В. TOR-центрическая концепция регуляции митогенных, метаболических и энергетических сигнальных путей в клетке. Цитология 2012;54(8):589–602. [Zubova S.G., Shitikova Zh.V., Pospelova T.V. TOR-centric concept of regulation of mitogenic, metabolic and energy signaling pathways in the cell. Tsitologiya = Cytology 2012;54(8):589–602. (In Russ.)].
21. Красильников М.А., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. Современная онкология 2010;2:9–16. [Krasilnikov M.A., Zhukov N.V. The mTOR signaling pathway: a new target for tumor therapy. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2010;2:9–16. (In Russ.)].
22. Официальные клинические практические рекомендации Американского торакального общества/Японского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза, 2016. [Электронный ресурс]: <http://www.thoracic.org>. [American Thoracic Society/Japan Respiratory Society Official Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphangioleiomyomatosis, 2016 [Electronic resource]: <http://www.thoracic.org>. (In Russ.)].
23. Freixo C., Ferreira V., Martins J., Almeida R., Caldeira D., Rosa M., Costa J., Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg 2020;1:318–27. doi: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.

Статья поступила в редакцию: 07.08.2020. Принята в печать: 14.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 07.08.2020. Accepted for publication: 14.08.2020.

Специфика семейных утрат в детской онкологии и динамика горевания при проведении аналитической психотерапии у пациентов детской онкологической клиники, потерявших одного или обоих родителей

М.А. Гусева¹, Г.Я. Цейтлин¹, Е.В. Жуковская¹, О.Л. Лебедь², А.Г. Румянцев³

¹Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стремилоское, д. Гришенки; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Марина Александровна Гусева gusmarina@mail.ru

Актуальность. Переживание утраты ребенком, получающим противоопухолевое лечение, является фактором развития психопатологий.

Цель исследования — изучить специфику семейных утрат в детской онкологии; проследить динамику горевания при проведении аналитической психотерапии у детей, потерявших одного или обоих родителей.

Материалы и методы. Изучение специфики семейных утрат проводилось методом ретроспективного анализа динамики семейных отношений в 1298 семьях. Для исследования динамики горевания в процессе психотерапии отобраны 13 детей в возрасте от 3 до 13 лет, потерявших одного или обоих родителей.

Результаты. Противоопухолевое лечение ребенка сопровождается длительной разлукой с одним или реже обоими родителями, а также в 13,3 % случаев потерей матери или отца в результате развода/смерти. Горевание у всех обследованных детей носило осложненный характер с возникновением ряда соматических, эмоционально-поведенческих, психических симптомов, ухудшающих их физическое состояние и психоэмоциональный статус. В результате психотерапии ребенок может отреагировать подавленные негативные эмоции, что ведет к исчезновению симптомов горевания.

Заключение. Взаимодействие педиатров, клинических психологов, специалистов по социальной работе является продуктивным в целях оказания своевременной психотерапевтической помощи ребенку до манифестации симптомов осложненного горевания.

Ключевые слова: детская онкология, семья, переживание утраты, психотерапия, семейные отношения

Для цитирования: Гусева М.А., Цейтлин Г.Я., Жуковская Е.В., Лебедь О.Л., Румянцев А.Г. Специфика семейных утрат в детской онкологии и динамика горевания при проведении аналитической психотерапии у пациентов детской онкологической клиники, потерявших одного или обоих родителей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):32–8.

The specifics of family losses in pediatric oncology and the dynamics of grief during analytical psychotherapy in pediatric oncology patients who lost one or both parents

M.A. Guseva¹, G. Ya. Tseitlin¹, E. V. Zhukovskaya¹, O. L. Lebed², A. G. Rumyantsev³

¹TRSC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, 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

Relevance. The experience of loss by a child receiving antitumor treatment is a factor in the development of psychopathologies.

Purpose to study is to study the specifics of family losses in pediatric oncology; to trace the dynamics of grief during analytical psychotherapy in children who have lost one or both parents.

Materials and methods. The study of the specifics of family losses was carried out by the method of retrospective analysis of the dynamics of family relations in 1298 families. To study the dynamics of grief in the process of psychotherapy, 13 children aged 3 to 13 years who lost one or both parents were selected.

Results. Antitumor treatment of the child is accompanied by prolonged separation from one, less often both parents, and, in 13.3 %, the loss of a mother or father as a result of a divorce/death. Burning in all the examined children was complicated with the appearance of a number of somatic, emotional-behavioral, mental symptoms that worsen their physical condition and psycho-emotional status. As a result of psychotherapy, the child can react to suppressed negative emotions, which leads to the disappearance of symptoms of grief.

Conclusion. The interaction of pediatricians, clinical psychologists, social work specialists is productive in order to provide timely psychotherapeutic assistance to the child before the manifestation of symptoms of complicated grief manifestation.

Key words: pediatric oncology, family, grieving the loss, psychotherapy, family relation

For citation: Guseva M.A., Tseitlin G.Ya., Zhukovskaya E.V., Lebed O.L., Rumyantsev A.G. The specifics of family losses in pediatric oncology and the dynamics of grief during analytical psychotherapy in pediatric oncology patients who lost one or both parents. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(3):32–8.

Информация об авторах

М.А. Гусева: к.соц.н., клинический психолог – руководитель психологической группы отделения психолого-социальной и педагогической реабилитации ЛРНЦ «Русское поле», e-mail: gusmarina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3092-8892>, SPIN-код: 8370-4218

Г.Я. Цейтлин: д.м.н., главный научный сотрудник отдела изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле»; SPIN-код: 8373-3058

Е.В. Жуковская: д.м.н., профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле», e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>, SPIN-код: 8225-6360

О.Л. Лебедь: к.соц.н., доцент кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Института социальных наук Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: lebed_olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0218-462X>, SPIN-код: 9128-6176

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: info@fnkc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Information about the authors

M.A. Guseva: Cand. of Sci. (Soc.), Clinical Psychologist – Head of the Psychological Group of the Department of Psychological, Social and Pedagogical Rehabilitation of TRSC “Russkoe Pole”, e-mail: gusmarina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3092-8892>, SPIN-code: 8370-4218

G.Ya. Tseitlin: Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department for the Study of Late Effects of Antitumor Therapy of TRSC “Russkoe Pole”; SPIN-code: 8373-3058

E.V. Zhukovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Study of the Late Effects of Antitumor Therapy TRSC “Russkoe Pole”, e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>, SPIN-code: 8225-6360

O.L. Lebed: Cand. of Sci. (Soc.), Associate Professor of the Department of Sociology of Medicine, Health Economics and Health Insurance of the Institute of Social Sciences at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: lebed_olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0218-462X>, SPIN-code: 9128-6176

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, , Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: info@fnkc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Вклад авторов

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

Г.Я. Цейтлин: анализ полученных данных социодемографического исследования, разработка дизайна статьи

Е.В. Жуковская: научное редактирование статьи

О.Л. Лебедь: участие в сборе, обработке и анализе данных социодемографического исследования

А.Г. Румянцев: идея исследования

Authors' contributions

M.A. Guseva: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

G.Ya. Tseitlin: scientific analysis of the data obtained of sociodemographic research, article design development

E.V. Zhukovskaya: scientific edition of the article

O.L. Lebed: participation in the collection, processing and analysis of sociodemographic research data

A.G. Rumyantsev: research idea

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

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

Актуальность

В процессе лечения ребенка в детской онкологической клинике врачу-педиатру приходится сталкиваться с рядом эмоционально-поведенческих, неврологических и психиатрических симптомов у маленького пациента. Эти симптомы, вмешиваясь в процесс специального лечения, могут чрезвычайно осложнять его как для самого пациента, так и для его лечащего врача. Одним из факторов развития психопатологий становится переживание утраты [1]. При этом предметом горевания у ребенка, получающего противоопухолевое лечение, может стать не только смерть значимой фигуры, но и ряд утрат, связанных с онкологическим заболеванием и его лечением: привычный образ жизни, разлука с семьей, жизнь вдали от родного дома, утрата здоровья, социального статуса, изменения во внешности, развод родителей [2].

Последняя причина переживания утраты ребенком особенно значима. Феномен утраты нередко встречается в детской онкологии [3]. Поэтому смерть близкого, развод родителей, длительную эмоциональную депривацию с одним из родителей во время терапии наряду с переживанием других утрат можно квалифицировать как множественную утрату или сочетанную психотравму, создающую колоссальную нагрузку на психику маленького ребенка.

Длительные разлуки с семьей, особенно если семья проживает в маленьком городе или сельской местности, а лечение проводится в областной или федеральной клинике, нередки в детской онкологии. В таких семьях резко сокращается количество внутрисемейных интеракций, что лишает всех членов семьи, а особенно маленького ребенка, ощущения непрерывности любви, безопасности, целостности

семейных границ. Зарубежными исследователями показано, что любая длительная разлука, особенно с родителями, воспринимается маленьким ребенком, как невосполнимая потеря или смерть [1, 4]. Но именно утрата матери, длительная по времени или постоянная, является запредельным психотравмирующим опытом ребенка и может нанести непоправимый вред его развитию, особенно если травма депривации произошла в раннем возрасте [5, 6]. У ребенка, лишенного возможности переживать непрерывную связь со своей матерью, развиваются состояния запредельной тревоги и страха, утраты базового доверия к миру и базовой безопасности, что приводит к различным формам невроза [7]. В силу чрезвычайной уязвимости психики из-за неспособности выражать свои эмоции маленькие дети, утратившие мать или отношения с ней, получают психическую травму [1]. Для купирования запредельной тревоги возникают примитивные травматические защитные механизмы расщепления/диссоциации, проекции, изоляции и др. [8]. Способами онтогенетически незрелых защит могут быть тяжелые психопатологические состояния — депрессии, фобии, психозы [9], соматические симптомы и функциональные нарушения [10], а также формирование «защитного» поведения, представляющего специфические адаптационные паттерны, — аутоагрессивного, регрессивного, зависимого, избегающего, девиантного [11, 12].

Вместе с тем переживание утраты как предмет специального вмешательства клинического психолога чрезвычайно ограничен в условиях российских онкостационаров в связи с небольшим количеством подготовленных к работе с такими детьми клинических психологов и отсутствием отечественных источников и переводной литературы.

Таким образом, на сегодняшний день эта проблема мало знакома врачам-педиатрам и недостаточно изучена в отечественной клинической психологии, что подтверждает актуальность предпринятого исследования.

Цель исследования — изучить специфику семейных утрат в детской онкологии; проследить динамику горевания при проведении аналитической психотерапии у детей, потерявших одного или обоих родителей.

Материалы и методы

Для изучения специфики семейных утрат в детской онкологии проведен ретроспективный анализ динамики семейных отношений в 1298 семьях из 78 регионов Российской Федерации с использованием материалов собственного социодемографического исследования [13].

Для проспективного исследования динамики горевания у детей отобраны 13 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 3 до 13 (средний возраст — 7) лет, потерявших в результате смерти или развода одного или обоих родителей. Мальчиков в группе было 4 (средний возраст — 10 лет), девочек — 9

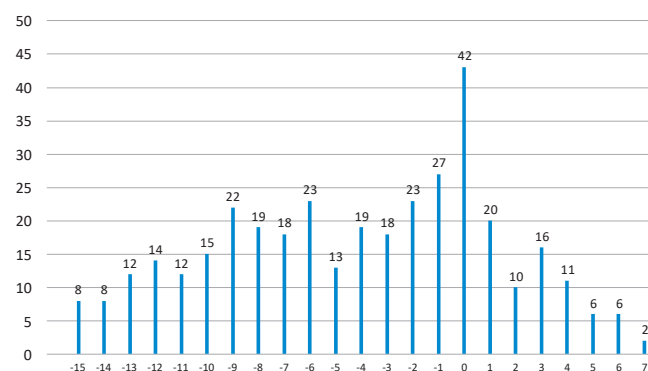
(средний возраст — 6 лет). Шесть детей переживали утрату матери; 1 ребенок — отца; еще 6 — утрату обоих родителей. Семь детей к началу психотерапии закончили противоопухолевое лечение и находились на этапе диспансерного наблюдения и реабилитации; 6 детям психотерапия проводилась в процессе противоопухолевой терапии. С каждым из них проведено от 4 до 30 сессий Юнгианской аналитической психотерапии с применением терапевтической песочницы.

Статистическая обработка результатов проводилась помощью программы SPSS Statistics 17.0.

Результаты

Ретроспективный анализ материалов социодемографического исследования в 1298 семьях, имеющих ребенка с онкологическим заболеванием, показал, что примерно в половине семей (44,1 %) в период противоопухолевого лечения супружеские отношения серьезно изменились: около четверти (25,7 %) семей консолидировались, однако в 18,4 % отношения ухудшились или произошел официальный развод (8,1 %).

Нами проведен и представлен анализ динамики семейных отношений в семьях относительно периода диагностики и начала противоопухолевого лечения (рисунок).



Завершение браков в семьях в результате развода или смерти одного из родителей по отношению к установлению диагноза и началу противоопухолевого лечения. Цена деления на оси X равна 1 году, отрицательные значения соответствуют периоду до установления диагноза ребенку; 0 — год установления диагноза; положительные значения по оси X — период после установления диагноза ребенку. Медиана = -4,0 года; среднее количество лет между прекращением брака и началом заболевания = -4,0 года; мода — 0 лет (42 случая). Стандартное отклонение для показателя «количество завершенных браков» составляет 8,54, коэффициент вариации — 5,946

End of marriage in families as a result of divorce or death of one of the parents in relation to the diagnosis and the start of antitumor treatment. The price of division on the X axis is 1 year, negative values correspond to the period before the diagnosis of the child; 0 — year of diagnosis; positive values along the X axis — the period after the diagnosis of the child. Median = -4.0 years; average number of years between the termination of marriage and the onset of the disease = -4.0 years; fashion — 0 years (42 cases). The standard deviation for the indicator "number of completed marriages" is 8.54, and the coefficient of variation is 5.946

Установлено, что количество завершенных браков в исследуемых семьях было 364. Это произошло в разные периоды относительно установления онко-

логического диагноза ребенку, при этом около трети (27,2 % приходится на 5-летний период от начала противоопухолевого лечения — наиболее стрессогенный для семьи, что связано как с высокотоксичным лечением и его осложнениями, так и с 5-летним критерием прогноза безрецидивной выживаемости). Из рисунка видно, что наибольшее количество распавшихся браков ($n = 42$) приходится на год установления онкологического диагноза и начала противоопухолевого лечения. Одной из причин завершения браков в течение 5 лет после установления онкологического диагноза являлась смерть одного из супругов — 8,9 %.

Доля завершений браков, пришедшихся на 3-летний период, предшествующий онкологическому заболеванию, также высока — 18,7 % ($n = 364$), из них 3,9 % также завершились смертью одного из родителей.

Таким образом, в 12,9 % исследуемых семей ($n = 1298$) дети в период лечения онкологического заболевания переживали утрату значимого близкого в результате развода или смерти одного из родителей.

Во время лечения большинство детей (72,8 %) переживали длительные разлуки с отцом (в больнице с ребенком находилась мать), 13,6 % — с матерью, еще 13,6 % — с обоими родителями.

Нами выделены виды специфических для детской онкологии длительных (часто год и более) семейных деприваций:

1. Вынужденное супружеское разделение и депривация больного ребенка от отца или матери.
2. Вынужденное супружеское разделение и депривация больного ребенка от отца или матери и от других членов семьи (сиблинги, бабушка, дедушка, другие близкие родственники).
3. Вынужденная депривация больного ребенка от обоих родителей (находится в больнице с бабушкой или другим родственником).
4. Вынужденная депривация здорового сиблинга от одного (чаще матери) или обоих родителей и от больного брата или сестры (проживание у бабушки или других родственников).

Таким образом, на большой когорте семей, имеющих детей с онкологическим заболеванием, показано, что противоопухолевое лечение ребенка сопровождается утратой отношений с одним/обоими родителями, а также в 12,9 % потерей матери или отца в результате развода или смерти.

Утрата матери наряду с другими потерями, связанными с лечением злокачественной опухоли, у всех детей из исследуемой группы ($n = 12$), получавшей психотерапевтическое пособие, стала причиной развития симптомов депрессии, особенно тяжело протекавшей на этапе противоопухолевой терапии.

У Л., 12-летнего подростка с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), во время противоопухолевого лечения отмечались симптомы тяжелой депрессии — отказ от еды и деятельности, нарушение сна, тошнота и рвота на прием любых медикаментов, самоповреждающее (аутоагрессивное) поведение. В анамнезе ребенка потеря отца и матери, острая фаза горевания

в связи со смертью деда. Последняя утрата актуализировала «отложенное» горевание по родителям и стала серьезным стрессогенным фактором, осложнившим процесс его лечения.

Аналогичная ситуация наблюдалась у 9-летней девочки К. с диагнозом ОЛЛ, госпитализированной для проведения противоопухолевой терапии вместе с социальной няней. Длительная депривация от значимых близких (отца, брата, бабушки) актуализировала горевание ребенка по пропавшей без вести за несколько лет до дебюта онкологического заболевания матери. У девочки отмечались симптомы депрессии: отказ от деятельности, элективный мутизм, нарушения сна и пищевого поведения (полный отказ от еды, находилась на парентеральном питании).

Во время первой фазы горевания — протеста — ребенок, переживающий утрату близкого, стремится «найти и восстановить утраченное лицо и укоряет его за то, что оно его покинуло» [4]. У 5 детей наблюдалось «поисковое поведение» — эмоциональная реакция на утрату, связанная с неосознанным желанием найти и вернуть утраченное лицо. Внешне такое поведение выглядит как хаотичное, когда ребенок не может сконцентрировать свое внимание ни на одном предмете или деятельности. Например, девочка А., 3,5 года, диагноз ОЛЛ, потеряла в автокатастрофе обоих родителей. В течение ряда психотерапевтических занятий она не могла удерживать внимание ни на одном предмете дольше нескольких секунд. Вместо этого она хаотично брала разные фигурки и почти не рассматривая их кидала гневно обратно в контейнер со словами «не то, не то». Вмешательство терапевта для разрядки аффекта: «Это может злить или расстраивать, когда не можешь найти то, что ищешь». Поисковое поведение внешне схоже с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, что важно иметь в виду для правильной клинической интерпретации поведения маленького пациента. По словам бабушки, дома девочка ежедневно, забираясь на диван, подкрашивала фломастером губы на портрете своей матери, также символически находясь в поиске «живой» мамы.

Неудавшиеся попытки найти утраченное лицо побуждают к сильному аффекту гнева и протесту у ребенка, что является «необходимым условием для того, чтобы траур стал развиваться по здоровому руслу» [4]. Однако негативные эмоции социально стигмируются, особенно гнев в случаях, когда он направлен на значимого близкого «Нельзя злиться на маму!». Клинические психологи и педиатры часто сталкиваются с ситуациями «подавленного» гнева, когда разрядка аффекта происходит дезадаптивным для ребенка способом: на соматическом уровне проявляется «телесными», чаще неврологическими, симптомами, на поведенческом — специфическими адаптационными паттернами (аутоагрессией, регрессией и др.). Реакции гнева диссоциируются и проявляются фобиями (страх повреждения, социофобии и др.).

У детей нередко развивается аутоагрессивное поведение, связанное с неосознанным желанием само-

наказания за гнев. Разрядка аффекта так же, как при агрессии, происходит на поведенческом уровне, но вектор гнева направлен на самого ребенка. Аутоагрессия по-разному проявляется у детей в зависимости от возраста: от еле заметных неосознанных проявлений (ребенок выглядит неуклюжим — часто падает, ранится) до открытого самобичевания — дети могут бить себя по голове или биться о стену, наносить себе увечья (self-harm), отказываться от еды с развитием нервной анорексии вплоть до выраженного суицидального поведения. В исследуемой группе аутоагрессия наблюдалась у всех детей, проявляясь в поведении и игре ребенка. В 1 случае осознанное суицидальное поведение развилось у маленького ребенка 6 лет, что в клинической практике встречается крайне редко.

Проявления подавленного гнева, при котором эмоциональная разрядка происходит в основном соматически — «летучие» боли, нервные тики и др., вплоть до функциональных нарушений, трудно поддающихся диагностике, в исследуемой группе наблюдались у 7 детей, у 3 из них диагностирована тяжелая депрессия с отказом от еды и деятельности.

Диссоциированный гнев наблюдался у 1 пациента, 5-летнего мальчика, который страдал от танатофобии, принявшей конкретную форму после смерти близкого — страх «улететь на небо», поэтому он боялся выходить из дома. При диссоциированном гневе психика ребенка, будучи не способной разрядить эту тяжелую эмоцию никаким доступным способом, используя механизм расщепления, диссоциирует и как бы «размещает» гнев за пределами психики «хозяина». При этом формируются фобии, основанные на сильном страхе, не поддающиеся рациональной переработке, что где-то за пределами «Я» находится угрожающий «Я»-объект. Терапевтическим вмешательством в данном случае становится актуализация травмы утраты и отреагирование подавленного гнева на умершего близкого — иными словами «признание» гнева принадлежащим «Я» и «возвращением» в «Я» диссоциированных частей. Таким образом, «замаскированные» проявления подавленного гнева серьезно осложняют процесс лечения в стационаре, способствуя появлению соматических, неадаптивных поведенческих, социальных и психиатрических симптомов у ребенка, что требует постоянного взаимодействия врачей с клиническим психологом, а иногда и с врачом-психиатром.

Во всех вышеописанных случаях в целях формирования более зрелого адаптивного поведения у ребенка требуется фокусная психокоррекционная работа клинического психолога, направленная на связывание аффекта с симптомами ребенка: «Так злит, что хочется ударить себя». Подобная интерпретация аутоагрессии делает эту неосознанную психологическую защиту осознанной, что ведет к ее ослаблению и исчезновению. Следующей задачей клинического психолога является вербализация и контейнирование аффекта, связывание аффекта с истинной мишенью и отреагирование посредством зрелой эмоциональной разрядки.

В фазе отчаяния ведущими негативными эмоциями, с которыми ребенку трудно совладать, являются чувства вины и беспомощности. Вина связана с детским «защитным всемогуществом»: «все в мире происходит по моей воле». Именно поэтому ребенок чувствует себя виноватым за все — болезни, смерть, разводы родителей: «меня бросили, значит, я — плохой и виноват в этом». Иногда вина неосознанно иницируется и поддерживается взрослыми — «ты меня в гроб вгонишь», «если бы ты не заболела, твоя мать была бы жива». Чувство вины в смерти значимого близкого является дополнительным триггером аутоагрессии у ребенка.

Например, 6-летняя девочка Ю., страдающая опухолью головного мозга в ремиссии (отец умер, когда ей было 2 года, его смерть тщательно табуировалась матерью), на первых 4 сессиях закапывала фигурку короля в песочную гору с комментарием: «здесь зыбучие пески и внизу лабиринт, тут пропадают люди, и король не может выбраться». Так, символически, в игровом формате она осуществляла поиск отца. При этом девочка каждый раз испытывала сильный аффект страха и несколько раз описалась прямо во время психотерапевтического занятия. Фаза протеста выражена гневом Ю. на тех, кто оказался в «зыбучих песках»: «был человек и нет его, оказался в ящике», «как бабочка, всего 1 день пожил, а надо, чтобы не умирал и дольше жил». В фазе отчаяния она чувствует вину за свой гнев и символически в играх наказывает себя — вешает на виселице свою идентификационную фигурку — «принцесса должна быть наказана за то, что ослушалась родителей». После отреагирования гнева ребенок готов принять факт смерти — она закапывает фигурки в песок, приговаривая «там их место..., они умерли» и устанавливает им «памятник». В фазе отчуждения девочка способна эмоционально принять смерть, выразить свои эмоции и говорить об умершем отце в реальном, а не символическом пространстве, просит мать свозить ее на кладбище, хочет сама украсить могилу отца.

В фазе отчаяния, чувствуя беспомощность и вину, горюющий ребенок нуждается в том, чтобы знать, что не он стал причиной смерти значимого близкого из-за своего гнева или недостатков, а также в том, что о нем позаботятся значимые и надежные взрослые.

В течение многих занятий 6-летняя девочка М., больная ОЛЛ, которую бросила мать, когда ей было всего 4 года, проигрывала историю «маленьких брошенных детей», которые «умирают от голода»: «У козлика нет мамы, у лисенка тоже нет..., медвежонок лезет на крышу, кто его спасет? Козленок упал, кто его спасет? Котенок тонет в зыбучих песках, кто его спасет?». После отреагирования гнева в фазе протеста и чувства вины в фазе отчаяния у ребенка мобилизуются внутренние ресурсы, и она сама готова позаботиться о «маленьких малышах, которые растут без мам... и умеют сами справляться». Она играет, купает малышей, кормит их, укладывает спать, каждое действие сопровождая словами: «Теперь мы позаботимся

о пингвинятах, теперь о котенке...». Актуализация ресурсов ребенка в результате психотерапевтического вмешательства означает, что девочка психически готова к адаптации в новой жизни и к окружению, в котором нет матери.

В процессе психотерапии необходима постоянная работа клинического психолога с родителями (опекунами) ребенка, информирование родителей, а также медицинского персонала о том, что происходит с ребенком.

Заключение

На большой когорте изучена специфика утрат в семьях, где есть дети, страдающие онкологическими заболеваниями. Анализ динамики семейных взаимоотношений показал, что противоопухолевое лечение ребенка нередко сопровождается чередой семейных разлук и деприваций наряду с утратами здоровья, привычного образа жизни, социального статуса и проч.: вынужденные длительные разлуки с одним/обоими родителями в результате госпитализации; утрата отношений в результате развода родителей или смерти одного из них, что может быть квалифицировано как множественная утрата.

При проведении Юнгианской аналитической психотерапии изучен процесс горевания у детей с множественной утратой, потерявших одного или обоих родителей. Подтверждено, что горевание у ребенка представляет последовательность его эмоциональных реакций на утрату значимого лица: протест — отчаяние — отчуждение. Эмоциональные реакции на утрату проявлялись поисковым поведением и аффектами гнева в фазе протеста, переживаниями вины и беспомощности в фазе отчаяния. В исследуемой группе характер утраты (смерть родителя или утрата отношений с ним в результате развода) не был связан с какой-либо спецификой процесса горевания, эмоциональных реакций, тяжестью симптомов. Для верификации полученных выводов требуются дополнительные количественные исследования.

Исследование показало, что горевание у всех обследованных детей носило осложненный характер как в силу онтогенетической незрелости механизмов психологической защиты, так и в связи со спецификой детской онкологии (высокотоксичное лечение, вероятность летального исхода, длительная депривация ребенка от ближнего окружения и др.) Так, у детей, склонных к подавлению социально стигмированных эмоций гнева, вины и проч., возникает целый ряд соматических, эмоционально-поведенческих, неврологических и психических симптомов, ухудшающих их физическое состояние, нарушающих психоэмоциональный статус, снижающих комплаенс, ухудшающих в целом качество их жизни [14]. При этом проблема утраты и горевания мало знакома врачам-педиатрам и клиническим психологам, поэтому

во всех случаях осложненное горевание у ребенка оставалось «за кадром», без должной клинической интерпретации, и было диагностировано только в процессе психотерапии, начатой по совершенно другому запросу.

Детям, особенно маленьким, трудно, а зачастую невозможно в силу социальных стигм вербализовать свой травматический опыт. Юнгианская песочная терапия позволяет ребенку спроецировать этот опыт в игре в символическом пространстве песочницы, выразить свои переживания наиболее доступным для него и безопасным способом. Положительным результатом психотерапии является отреагирование ребенком подавленных негативных эмоций и исчезновение симптомов, независимо от того, вербализовал он аффективные и содержательные компоненты травмы утраты или просто проиграл их символически в игровом поле терапевтической песочницы. В результате эмоциональной разрядки высвобождается энергия, ранее тратившаяся на подавление и удерживание аффектов, мобилизуются ресурсы для адаптации к новой жизни и окружению, в котором нет значимого близкого.

Выявлены основные потребности горящего ребенка: потребность в заботе и безопасности. Дети нуждаются в том, чтобы знать, что о них будут заботиться — это одна из базовых потребностей любого ребенка. Присутствие в окружении ребенка надежного, эмоционально откликающегося, взрослого, готового выслушать все, даже «глупые» и часто повторяющиеся вопросы, создающего атмосферу заботы и безопасности, способствует формированию совладающего поведения для самостоятельной адаптации ребенка к ситуации утраты. Поэтому во всех случаях в процессе психотерапии необходима постоянная работа клинического психолога с родителями (опекунами) ребенка [15], медицинским персоналом, информирование о том, что происходит с ребенком, детальное объяснение процесса горевания, через который ему необходимо пройти, чтобы завершить его.

С точки зрения организации работы в клинике важно постоянное тесное взаимодействие врачей-педиатров, клинических психологов, специалистов по социальной работе в целях оказания своевременной психотерапевтической помощи ребенку на основании изучения его медико-социального анамнеза еще до манифестации симптомов патологического горевания [16] и поддержания удовлетворительного качества жизни [17].

Представленный опыт позволяет сделать еще один практически важный вывод о необходимости специальной подготовки клинических психологов, работающих в детской онкологической клинике и других тяжелых областях педиатрии (клиническая генетика, иммунология, неврология и пр.), по работе с утратой и гореванием и другими серьезными проблемами у ребенка, а также с членами его семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- de Walden-Galuszko K. Coping with loss and bereavement. In: Confronting dying and death. S. Kreidler (ed.). NY: Nova Science Publishers, Inc., 2012. Pp. 353–365.
- Цейтлин Г.Я., Гусева М.А., Антонов А.И., Румянцев А.Г. Медико-социальные проблемы семей, имеющих ребенка с онкологическим заболеванием, и пути их решения в практике детской онкологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017;96(2):173–81. [Tseytlin G.Ya., Guseva M.A., Antonov A.I., Rumyantsev A.G. Medical and social problems of families with a child with oncological disease and their solutions in pediatric oncology practice. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky* 2017;96(2):173–81. (In Russ.)].
- Антонов А.И., Гусева М.А. Диспозиционная регуляция репродуктивного и самосохранительного поведения в нетипичных семьях с больным ребенком. Социальные аспекты здоровья населения (сетевое издание) 2019;65(1):2. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-1-2. [Antonov A.I., Guseva M.A. Dispositional regulation of reproductive and self-preserving behaviour in atypical families with a sick child. *Sotsial'nye aspekty zdorov'a naselenia* = *Social Aspects of Population Health* (serial online) 2019;65(1):2. (In Russ.)].
- Боулби Дж. Создание и разрушение эмоциональных связей. Пер. с англ. В.В. Старовойтова, 2-е изд. М.: Издательство «Канон+» РООИ «Реабилитация», 2019. 272 с. [Bowlby J. *Creating and breaking emotional bonds*. Translation from English V.V. Starovoitov, 2nd ed. M.: Publishing house "Canon+" ROOI "Rehabilitation", 2019. 272 p. (In Russ.)].
- Винникотт Д.В. Семья и развитие личности. Мать и дитя. Пер. с англ. А. Грузберга. Екатеринбург: Издательство «ЛИТУР», 2004. С. 192–198. [Winnicott D.V. *Family and personality development. Mother and child*. Translation from English A. Gruzberg. Yekaterinburg: "LITUR" Publishing House, 2004. Pp. 192–198. (In Russ.)].
- Солоед К.В. Разлука с матерью на первом году жизни: влияние на объектные отношения у детей. Московский психотерапевтический журнал 2000;4:70–93. [Soloed K.V. Separation from mother in the first year of life: influence on object relationships in children. *Moskovskiy psikhoterapevticheskiy zhurnal* = *Moscow Psychotherapeutic Journal* 2000;4:70–93. (In Russ.)].
- Спиваковская А.С. Профилактика детских неврозов: комплексная психологическая коррекция. М.: Издательство МГУ, 1988. 198 с. [Spivakovskaya A.S. *Prevention of childhood neurosis: a comprehensive psychological correction*. M.: Publishing House of Moscow State University, 1988. 198 p. (In Russ.)].
- Калшед Д. Травма и душа. Духовно-психологический подход к человеческому развитию и его прерыванию. Пер. с англ. Н.А. Серебренниковой. М.: Когито-Центр, 2015. С. 269–273. [Calshed D. *Trauma and Soul. Spiritual and psychological approach to human development and its interruption*. Translation from English N.A. Serebrennikova. M.: Kogito Center, 2015. Pp. 269–273. (In Russ.)].
- Солоед К.В. Раннее разлучение ребенка с матерью и его последствия. Журнал практической психологии и психоанализа (сетевое издание) 2009;2. [Soloed K.V. Early separation of the child from the mother and its consequences. *Zhurnal prakticheskoy psikhologii i psikhoanaliza* = *Journal of Practical Psychology and Psychoanalysis* (serial online) 2009;2. (In Russ.)].
- Эльячф К. Затаенная боль. Дневник психоаналитика. М: Институт общегуманитарных исследований, 2011. С. 19–21. [Elyacheff K. *Undercurrent. Diary of a psychoanalyst*. M: Institute for Humanitarian Research, 2011. Pp. 19–21. (In Russ.)].
- Ильина И.Ю. Аффективное поведение и его коррекция в младшем дошкольном возрасте: Монография. Пермь: Пермский государственный педагогический университет, 2010. 96 с. [Ilyina I.Yu. *Affective Behavior and Its Correction in the Early Preschool Age: Monograph*. Perm: Perm State Pedagogical University, 2010. 96 p. (In Russ.)].
- Бриш К.Х. Терапия нарушений привязанности. От теории к практике. Пер. с нем. С.И. Дубининой. М.: Когито-Центр, 2012. С. 87–92. [Brish K.H. *Therapy of attachment disorders. From theory to practice*. Translation from German S.I. Dubinina. M.: Kogito Center, 2012. Pp. 87–92. (In Russ.)].
- Гусева М.А. Семейный стресс и возможности психолого-социальной адаптации семьи в детской онкологии. Социология медицины 2017;16(1):18–22. [Guseva M.A. Family stress and the possibilities of psychological and social adaptation of the family in pediatric oncology. *Sotsiologiya meditsiny* = *Sociology of Medicine* 2017;16(1):18–22. (In Russ.)].
- Bayat M., Erdem E., Kuzucu G. Depression, anxiety, hopelessness, and social support levels of the parents of children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008;25(5):247–53. doi: 10.1177/1043454208321139.
- Pai A.L.H., Greenley R.N., Lewandowski A., Drotar D., Youngstrom E., Peterson C.C. A meta-analytic review of the influence of pediatric cancer on parent and family functioning. *J Fam Psychol* 2007;21(3):407–15. doi: 10.1037/0893-3200.21.3.407.
- Огошков П.А., Белицкая А.А., Киреева Г.Н., Спичак И.И. Состояние оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям в Челябинской областной детской клинической больнице. Педиатрический вестник Южного Урала 2015;1:14–21. [Ogoshkov P.A., Belitskaya A.A., Kireyeva G.N., Spichak I.I. Provision of high-tech medical care for children in Chelyabinsk Region Children's Hospital. *Pediatricheskii vestnik Yujnogo Urala* = *Pediatric Bulletin of the South Ural* 2015;1:14–21. (In Russ.)].
- Fayers P.M., Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes, 3rd ed. "John Wiley&Sons Limited", 2016. 625 p.

Статья поступила в редакцию: 24.03.2020. Принята в печать: 18.06.2020.

Article was received by the editorial staff: 24.03.2020. Accepted for publication: 18.06.2020.

ZEB1 как дополнительный предиктор опухолевой прогрессии при саркоме Юинга. Результаты морфологического исследования на популяции детского и подросткового возраста

О.И. Кит¹, Д.Ю. Юрченко¹, Е.П. Ульянова¹, Д.В. Бурцев², С.А. Кузнецов¹, А.Б. Сагакянц¹, Е.М. Франциянц¹,
Г.А. Мкртчян¹, Е.Е. Пак¹, М.В. Старжецкая¹, А.И. Беспалова¹, О.П. Поповян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России;

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127

Контактные данные: Дарья Юрьевна Юрченко dasha_yurchenko_2013@mail.ru

Актуальность. Саркома Юинга (СЮ) — это классический представитель обширного семейства опухолей СЮ, занимающий одну из лидирующих позиций среди злокачественной патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Данная группа характеризуется крайне большим многообразием морфологических, иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярно-генетических признаков. Отсутствие специфических патогномоничных маркеров для СЮ, а также наличие широкой вариабельности клинических проявлений осложняет дифференциальную диагностику.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты детского и подросткового возраста с локализованной и генерализованной формами СЮ/примитивными нейроэктодермальными опухолями (ПНЭО) различных локализаций, проходивших лечение в условиях отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2009 по 2019 г. В качестве материала была использована ткань первичной опухоли СЮ/ПНЭО из парафиновых блоков, полученная от 67 пациентов при первичной биопсии, а также после хирургического этапа в составе комбинированного или комплексного лечения. Экспрессию ZEB1 определяли иммуногистохимически.

Результаты. Наивысший средний уровень экспрессии белка ZEB1 наблюдался в 4-й группе с генерализованной формой СЮ (операционный материал) и составил $60,8 \pm 2,2$ %, минимальный уровень был выявлен во 2-й группе с локализованной формой СЮ (операционный материал) и составил $29,2 \pm 3,0$ %. Между 2-й (локализованная форма) и 4-й (генерализованная форма) группами отмечались статистически значимые различия ($p = 0,026$).

Заключение. В результате ИГХ-исследования белок ZEB1 показал свою прогностическую значимость при сравнении групп с локализованной и генерализованной формами СЮ ($p = 0,026$). Преобладание уровня экспрессии белка ZEB1 в группе с генерализованной формой статистически значимо увеличивало шансы метастазирования в 3,6 раза (95 % доверительный интервал 1,13–11,8).

Ключевые слова: дети, саркома Юинга, экспрессия ZEB1, иммуногистохимия, прогностический фактор

Для цитирования: Кит О.И., Юрченко Д.Ю., Ульянова Е.П., Бурцев Д.В., Кузнецов С.А., Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П. ZEB1 как дополнительный предиктор опухолевой прогрессии при саркоме Юинга. Результаты морфологического исследования на популяции детского и подросткового возраста. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):39–46.

ZEB1 as an additional predictor of tumor progression in Ewing's sarcoma. Results of a morphological study on a population of children and adolescents

O.I. Kit¹, D.Yu. Yurchenko¹, E.P. Ulyanova¹, D.V. Burtsev², S.A. Kuznetsov¹, A.B. Sagakyants¹, E.M. Frantsiyants¹,
G.A. Mkrtchyan¹, E.Ye. Pak¹, M.V. Starzhetskaya¹, A.I. Bespalova¹, O.P. Popovyan¹

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia;

²Regional Consultative and Diagnostic Center; 127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don, 344000, Russia

Relevance. Ewing's sarcoma (ES) is a classic representative of the extensive family of ES tumors, which occupies one of the leading positions among the malignant pathology of the musculoskeletal system in children and adolescents. This group is characterized by an extremely large variety of morphological, immunohistochemical, and molecular genetic characters among its representatives. The absence of specific pathognomonic markers for ES, as well as the presence of wide variability of clinical manifestations complicates the differential diagnosis.

Materials and methods. The study included patients of childhood and adolescence with a localized and generalized form of ES/PNET of various localizations undergoing treatment in the conditions of the Department of Pediatric Oncology of the Federal State Budgetary Research Center for Oncology from 2009 to 2019. As the material, the tissue of the primary tumor of ES/PNET from paraffin blocks was used, obtained from 67 patients during the primary biopsy, as well as after the surgical stage as part of a combined or complex treatment. The expression of ZEB1 was determined immunohistochemically.

Results. The highest average level of expression of ZEB1 protein was observed in group 4 with a generalized form of ES (surgical material) and amounted to 60.8 ± 2.2 %, the minimum level was detected in group 2 with a localized form of ES (surgical material) and amounted to 29.2 ± 3.0 %. Between groups 2 (localized form) and 4 (generalized form) statistically significant differences were noted ($p = 0.026$).

Conclusion. As a result of an immunohistochemical study, the ZEB1 protein showed its prognostic significance when comparing groups with a localized and generalized form of ES ($p = 0.026$). The predominance of the expression level of ZEB1 protein in the group with the generalized form statistically significantly increased the chances of metastasis by 3.6 times (95 % CI 1.13–11.8).

Key words: children, Ewing's sarcoma, ZEB1 expression, immunohistochemistry, prognostic factor

For citation: Kit O.I., Yurchenko D.Yu., Ulyanova E.P., Burtsev D.V., Kuznetsov S.A., Sagakyants A.B., Frantsiyants E.M., Mkrtchyan G.A., Pak E.Ye., Starzhetskaya M.V., Bepalova A.I., Popovyan O.P. ZEB1 as an additional predictor of tumor progression in Ewing's sarcoma. Results of a morphological study on a population of children and adolescents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020; 7(3):39–46.

Информация об авторах

О.И. Кит: член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ онкологии, e-mail: onko-sekretar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN-код: 1728-0329
Д.Ю. Юрченко: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-код: 8008-0113
Е.П. Ульянова: научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: uljanova_elena@lenta.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN-код: 1243-9475
Д.В. Бурцев: д.м.н., главный врач Областного консультативно-диагностического центра, e-mail: dr-burtsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4673-7003>, SPIN-код: 4766-0617
С.А. Кузнецов: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: kuznetsov1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5028-1344>, SPIN-код: 4104-3755
А.Б. Сагакянц: к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: asagak@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN-код: 7272-1408
Е.М. Франциянц: д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: rnioi@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-код: 9427-9928
Г.А. Мкртчян: врач высшей категории, врач-детский хирург, врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: bonya.belaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN-код: 1861-5165
Е.Е. Пак: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: pak.19101982@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2227-5737>, SPIN-код: 8750-9120
М.В. Старжецкая: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: starzhecckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-0661>, SPIN-код: 7855-2512
А.И. Беспалова: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: beshpalova_a.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-7600>, SPIN-код: 6779-1744
О.П. Поповян: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-код: 5191-3429

Information about the authors

O.I. Kit: Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onko-sekretar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN-code: 1728-0329
D.Yu. Yurchenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-code: 8008-0113
E.P. Ulyanova: Researcher Laboratory of Tumor Immunophenotyping at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: uljanova_elena@lenta.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN-code: 1243-9475
D.V. Burtsev: Dr. of Sci. (Med.), Head Doctor of the Regional Consultative and Diagnostic Center, e-mail: dr-burtsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4673-7003>, SPIN-code: 4766-0617
S.A. Kuznetsov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuznetsov1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5028-1344>, SPIN-code: 4104-3755
A.B. Sagakyants: Cand. of Sci. (Biol.), docent, Head of the Laboratory of Tumor Immunophenotyping at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: asagak@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN-code: 7272-1408
E.M. Frantsiyants: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: rnioi@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-code: 9427-9928
G.A. Mkrtchyan: Doctor of the Highest Category, Pediatric Surgeon, Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bonya.belaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN-code: 1861-5165
E.Ye. Pak: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pak.19101982@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2227-5737>, SPIN-code: 8750-9120
M.V. Starzhetskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: starzhecckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-0661>, SPIN-code: 7855-2512
A.I. Beshpalova: pediatric oncologist of the Department of Pediatric Oncology No. 2 of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: beshpalova_a.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-7600>, SPIN-code: 6779-1744
O.P. Popovyan: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orsid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-code: 5191-3429

Вклад авторов

О.И. Кит, Д.В. Бурцев: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания
Д.Ю. Юрченко: сбор материала, разработка дизайна статьи, анализ и интерпретация научного материала, написание текста статьи
Е.П. Ульянова: разработка концепции научной работы, статистическая обработка полученных данных, участие в написании текста статьи
С.А. Кузнецов: анализ научной работы и ее критическая оценка с внесением правок и ценного интеллектуального содержания
Г.А. Мкртчян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных
А.Б. Сагакянц, Е.М. Франциянц: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания
Е.Е. Пак: рецензирование, анализ научного материала, научное редактирование статьи
А.И. Беспалова: анализ научного материала, научное редактирование статьи
М.В. Старжецкая: анализ полученных данных, литературное редактирование статьи
О.П. Поповян: регистрация, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами

Authors' contributions

O.I. Kit, D.V. Burtsev: analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content
 D.Yu. Yurchenko: material collection, article design development, analysis and interpretation of scientific material, writing the text of the article
 E.P. Ulyanova: development of the concept of scientific work, statistical processing of the obtained data, participation in the writing the text of the article
 S.A. Kuznetsov: analysis of scientific work and its critical assessment, with adjustments and valuable intellectual content
 G.A. Mkrtychyan: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained
 A.B. Sagakyants, E.M. Frantsiants: reviewing, analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content
 E.Ye. Pak: reviewing, analysis of scientific material, scientific edition of the article
 A.I. Besspalova: analysis of scientific material, scientific edition of the article
 M.V. Starzhetskaya: analysis of the data obtained, literary edition of the article
 O.P. Popovyan: registration, processing and provision of patient monitoring data

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

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

Введение

Согласно мировым статистическим данным, саркома Юинга (СЮ) занимает одну из лидирующих позиций среди злокачественной патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков и 2-е место по частоте встречаемости после остеогенной саркомы [1]. СЮ — это основной представитель гетерогенной группы мелкосинеклеточных злокачественных опухолей — опухолей семейства СЮ [2].

Объединяет данную группу опухолей ряд характерных для них признаков, таких как округлая форма, небольшие размеры клеток, большое ядро, незначительное количество внутриклеточного вещества, способность к окрашиванию в синий цвет и образованию розеткоподобных структур Хомер—Райта и феномена “nucleon crowding” — скученности ядер при микроскопии [3, 4].

Данное семейство характеризуется крайне большим многообразием морфологических, ИГХ и молекулярно-генетических признаков среди ее представителей. Отсутствие специфических патогномоничных маркеров для СЮ, а также наличие широкой вариативности клинических проявлений в значительной мере осложняет дифференциальную диагностику и своевременную высокоточную постановку диагноза [3].

К этиологическим факторам возникновения СЮ относят различного рода хромосомные aberrации с участием ключевого гена *EWS* и различных генов семейства транскрипционных факторов *ETS-FLY*, *ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *FEV* и генов других семейств [1, 5, 6]. Результатом подобного рода слияний являются химерные онкопротеины, которые в свою очередь воздействуют на клетки-мишени-предшественники СЮ, вызывая их трансформацию и озлокачествление, тем самым запуская каскад реакций саркомогенеза. Однако, по данным ряда авторов, этот вид генетической катастрофы для СЮ характерен в 85–95 % случаев заболевания, в остальных 5–15 % наблюдений подобного рода транслокаций не выявляется. Вероятно, столь небольшой процент возникновения СЮ ассоциирован с хромосомными aberrациями других, не изученных на сегодняшний день генов [5].

Ведутся активные споры о происхождении СЮ, и все чаще ставится под вопрос классическая теория возникновения СЮ из простой мезенхимальной

клетки, доказательством тому являются факты неоднократного обнаружения в ткани первичной опухоли опухолевых клеток с экспрессией цитокератинов и наличием плотных контактов, т. е. клеток с эпителиоидной дифференцировкой [6]. В качестве основных первоисточников возникновения СЮ современные ученые все чаще рассматривают мезенхимальные стволовые клетки или стволовые клетки из нервного гребня [7].

Особую проблему на сегодняшний день представляет процесс крайне быстрого и зачастую множественного метастазирования СЮ. Так, на момент первичного обращения пациентов с СЮ в 25–30 % случаев имеется метастатическое поражение отдаленных органов и тканей. К наиболее частым локализациям метастатического поражения при СЮ относятся: легочная ткань, кости скелета, а также костный мозг. В более редких случаях отмечено поражение регионарных лимфатических узлов, головного и спинного мозга, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом [6, 7]. Несмотря на широкий комплекс проводимых мер в терапии, результаты лечения пациентов с данной онкопатологией остаются по-прежнему неудовлетворительными. В связи с этим особенно актуальным представляется изучение процессов диссеминации клеток СЮ с формированием вторичных метастатических фокусов, а также поиск прогностических факторов в оценке агрессивности потенциала данной опухоли.

В новейшей литературе часто упоминается и активно обсуждается концепция клеточной пластичности в регуляции и реализации метастазирования СЮ [8, 9]. В ее основе лежат взаимобратимые процессы эпителиально-мезенхимального (ЭМП) и мезенхимально-эпителиального (МЭП) переходов или транзиции (Epithelial Mesenchymal Transition) [10, 11], в основе регуляции которых лежит активность ряда транскрипционных факторов, таких как *Snail*, *Twist*, *Slug*, *SMAD*, *BMP*, а также представителей семейства белков цинкового пальца — *ZEB1*, *ZEB2* и др. [12, 13]. Данные транскрипционные факторы имеют различную функциональную направленность. Одни индуцируют экспрессию цитокератинов и, как следствие, способствуют приобретению клетками эпителиальных свойств, другие же, напротив, — индуцируют мезен-

химальный или мезенхимоподобный фенотип, ингибируя экспрессию белков плотных контактов.

К последним относится семейство белков цинкового пальца, которое характеризуется наличием цинк-фингерных транскрипционных факторов, распознающих специфические элементы типа E-box, широко известные как белки семейства ZEB. Многочисленные исследования показали, что гиперэкспрессия белков цинкового пальца повышает агрессивность и метастатический потенциал различных злокачественных новообразований [14, 15].

Так, согласно литературным данным, особую роль в патогенезе и прогрессии СЮ играет представитель семейства белков цинкового пальца — ZEB1. Транскрипционный фактор ZEB1 (Zinc finger E-box-binding homeobox) участвует в регуляции процессов клеточной пластичности, а именно в ЭМП и МЭП как в норме, так и при патологии. Наибольший интерес представляет тот факт, что ZEB1 способствует как инициации опухолевого процесса, так и его диссеминации с формированием вторичных метастатических очагов [14, 16]. Доказано, что повышенная экспрессия ZEB1 коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом у больных с различными злокачественными опухолями [17, 18]. Основным эффектом, реализуемым ZEB1, является угнетение экспрессии цитокератинов и других маркеров эпителиальной дифференцировки, что запускает процесс ЭМП и способствует приобретению опухолевыми клетками мезенхимоподобного фенотипа, а соответственно подвижности и способности к миграции. ZEB1 способствует протеканию начальных стадий образования опухоли посредством взаимодействия с активными онкогенами и, являясь специфическим центральным индуктором ЭМП, через p53- и RB-сигнальные пути подавляет апоптотические процессы и содействует приобретению опухолевыми клетками химио- и радиорезистентности. Свои эффекты ZEB1 активно реализует в таких злокачественных опухолях, как карцинома молочной железы, колоректальный рак, рак простаты и др. [15, 18–20]. Однако не только в злокачественных эпителиальных опухолях ZEB1 регулирует процессы инвазии и миграции, также, согласно литературным данным, он участвует в инициации опухолевого процесса при СЮ, опосредованно вызывает супрессию межклеточных контактов опухолевых клеток и стимулирует выработку еще большего числа мезенхимальных маркеров, тем самым способствуя процессам формирования инвазивного фенотипа опухолевых клеток и вторичной метастатической колонизации других органов и тканей [8, 9, 14].

Так, согласно теории о клеточной пластичности, ЭМП действительно необходим для обособления и миграции опухолевых клеток, в то время как МЭП облигатен для формирования вторичных метастатических очагов. Многие авторы полагают, что СЮ — это опухоль, которая по умолчанию проходит пассивный МЭП в силу своей исходной дифференцировки, однако в регуляции данного процесса одну из главенствую-

ющих ролей отводят все же ZEB1 [21, 22]. Согласно новейшим литературным данным, повышенная экспрессия ZEB1 в ткани первичной опухоли напрямую коррелирует с распространенностью опухолевого процесса [8, 9, 11]. Однако данные механизмы крайне мало изучены и требуют более детального и углубленного исследования их основ, что может оказать значительное влияние на понимание процессов прогрессии и хоуминга преметастатической ниши.

Цель работы — исследование и анализ экспрессии белка ZEB1 в качестве прогностического фактора в ткани первичных опухолей у пациентов детского и подросткового возраста с локализованными и генерализованными формами ретроспективных случаев заболевания СЮ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 67$) детского и подросткового возраста с локализованной и генерализованной формами СЮ/примитивными нейроэктодермальными опухолями (ПНЭО) различных локализаций, проходившие лечение в условиях отделения детской онкологии НМИЦ онкологии в период с 2009 по 2019 г. Возраст пациентов — от 0 до 18 лет включительно. Из них мальчиков было 40, что составило 59,7 % общего числа пациентов, девочек — 27 (40,2 %). С классической костной формой СЮ было 50 (74,6%) больных, с мягкотканной формой СЮ/ПНЭО — 17 (25,3 %). На момент верификации опухолевого процесса с локализованной формой СЮ было 26 пациентов, среди них девочек — 11, мальчиков — 15; с генерализованной формой СЮ — 41, из них девочек — 16, мальчиков — 25. Следует отметить, что в группу с генерализованной формой помимо пациентов, имевших на момент первичного обращения отдаленные метастатические очаги различных локализаций, также были включены все больные, имевшие поражение регионарных лимфатических узлов.

В качестве материала была использована ткань первичной опухоли СЮ/ПНЭО из парафиновых блоков ретроспективных случаев заболевания, всего 87 блоков, полученных от 67 пациентов при первичной биопсии, а также после хирургического этапа в составе комбинированного или комплексного лечения. Все больные, опухолевый материал которых отбирали после проведения хирургического лечения, получали неoadьювантную многокурсовую полихимиотерапию согласно протоколам EURO-EWING 99 и EURO-EWING 2004. Данная терапия включала проведение 6 стандартных альтернирующих курсов неoadьювантной полихимиотерапии по схеме VIDE с применением винкристина, ифосфамида, доксорубина и этопозиды. Учитывая возможное потенциальное влияние химиопрепаратов и различную степень постхимиотерапевтического патоморфоза первичной опухоли, все пациенты были распределены нами на 4 группы: 1-я — пациенты с локализованной формой СЮ (биопсийный материал), $n = 10$;

2-я группа — больные с локализованной формой СЮ (операционный материал), $n = 26$; 3-я группа — пациенты с генерализованной формой СЮ (биопсийный материал), $n = 10$; 4-я группа — больные с генерализованной формой СЮ (операционный материал), $n = 41$. Следует отметить, что в послеоперационных образцах опухолевой ткани пациентов как локализованной, так и генерализованной групп преобладал патоморфоз III–IV степени. Однако в клиническом течении заболевания у некоторых пациентов данных групп, несмотря на проводимую терапию в послеоперационном периоде, отмечалась прогрессия в виде появления ранее не определявшихся метастатических фокусов или увеличения количества и размеров уже имевшихся метастатических очагов, что, по-видимому, свидетельствует в пользу наличия пула резистентных к лечению опухолевых клеток СЮ.

Все образцы опухолевой ткани, полученные после проведения хирургического лечения, в обязательном порядке проходили молекулярно-генетическое исследование на наличие/отсутствие перестройки гена *EWSR1*. Исследование выполнялось с использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на парафиновых срезах ткани опухоли, по результатам которого выявлены 63 положительных в отношении перестройки гена *EWSR1* (94 %) образца и 4 (6 %), в которых соответствующая перестройка отсутствовала. *EWSR1*-негативные образцы опухолевой ткани не были исключены нами из последующего исследования. С учетом большого количества возможных различных типов транслокаций с непосредственным участием других «флагманских» генов полученные нами результаты в целом не отличались от общемировых литературных и клинических данных. Однако в качестве окончательного подтверждения диагноза СЮ все образцы прошли двойной независимый патоморфологический референс, по результатам которого диагноз СЮ был подтвержден во всех случаях.

Далее нами был проведен основной этап исследования, заключавшийся в проведении ИГХ-анализа опухолевого материала с использованием специфических антител к белку ZEB1 в исследуемых группах. Подробная его методика описана в ранее напечатанных работах [12]. В нашем исследовании использовались поликлональные антитела к ZEB1 (Biorbyt Ltd.) в разведении 1:200. Для визуализации применяли систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Оценивали процентное содержание и интенсивность окрашивания: 0, 1+ — слабое, 2+ — умеренное, 3+ — сильное. Экспрессия белка ZEB1 определялась как положительная, когда окрашивание было выявлено более чем в 10 % (cut-off) опухолевых клеток с интенсивностью 2+ и 3+. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США), применяли критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна–Уитни, отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

Проведя исследование на определение экспрессии ZEB1, были получены следующие результаты: в процентном содержании максимальное число пациентов, у которых наблюдалось положительное окрашивание белка ZEB1, отмечено в 3-й (90 %) и 4-й (85 %) группах, минимальное число (62 %) — у пациентов во 2-й группе. Наивысший показатель среднего уровня экспрессии наблюдался в 4-й группе и составил $60,8 \pm 2,2$ %, наименьший показатель был выявлен во 2-й группе — $29,2 \pm 3,0$ %. В 1-й и 3-й группах средний уровень экспрессии ZEB1 составил $46,3 \pm 9,2$ % и $41,7 \pm 11,1$ % соответственно (рис. 1).

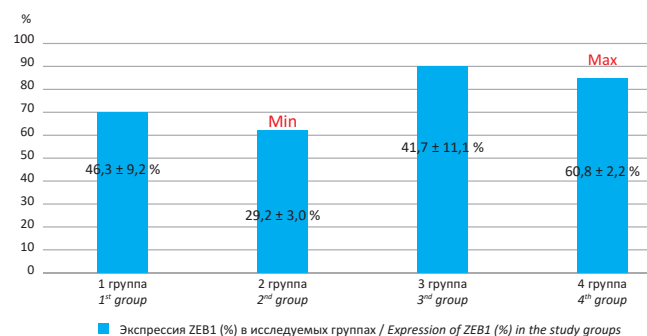


Рис. 1. Средний уровень экспрессии ZEB1 в исследуемых группах

Fig. 1. Average level of expression of ZEB1 in the study groups

Окрашивание опухолевых клеток в исследуемых группах было несколько неоднородным и с различной степенью интенсивности на всем протяжении (рис. 2). Так, в 1-й и 3-й группах преобладала высокая степень интенсивности окрашивания, тогда как во 2-й и 4-й были отмечены все степени интенсивности. Во 2-й группе наиболее часто наблюдалась низкая степень интенсивности окрашивания, в 4-й — наоборот — преобладала высокая степень интенсивности окрашивания.

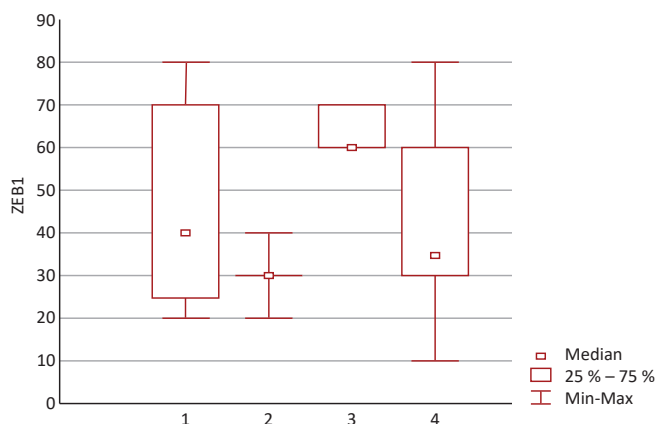


Рис. 2. Диаграмма размаха экспрессии ZEB1 в опухолевых клетках у пациентов исследуемых групп. Цифрами указаны номера исследуемых групп

Fig. 2. Scope of ZEB1 expression in tumor cells in patients in the study groups. The numbers indicate the numbers of the studied groups

Сравнивая полученные данные в исследуемых группах пациентов, у которых первичная опухоль имела различный уровень экспрессии ZEB1, были получены следующие результаты: при распределении по критерию χ^2 Пирсона во всех изучаемых группах статистически значимой связи между факторным и результативным признаками обнаружить не удалось (0,224 при $p = 0,636$ и 0,146 при $p = 0,703$ соответственно). Однако между 2-й и 4-й группами отмечалась статистически значимая связь (4,969 при $p = 0,026$). В результате обработки статистических данных было показано, что преобладание экспрессии ZEB1 в 4-й группе увеличивало шансы метастазирования в 3,6 раза (95 % ДИ 1,13–11,8) по сравнению со 2-й группой. Подробные данные представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Распределение экспрессии ZEB1 в исследуемых группах

Table 1. Distribution of ZEB1 expression in the study groups

Группа <i>Groupe</i>	Фактор риска <i>Risk factor</i>		U-критерий Манна–Уитни <i>Mann–Whitney U-test</i>	Критерий χ^2 Пирсона <i>Pearson χ^2 test</i>
	ZEB1+	ZEB1–		
	%, абс. %, <i>abs.</i>			
1-я, $n = 10$ <i>1st, n = 10</i>	70 (7)	30 (3)	$p = 0,272$	$p = 0,636$
Средний уровень экспрессии, % <i>The average level of expression, %</i>	46,3 ± 9,2			
2-я, $n = 26$ <i>2nd, n = 26</i>	62 (16)	38 (10)		
Средний уровень экспрессии, % <i>The average level of expression, %</i>	29,2 ± 3,0		$p = 0,138$	$p = 0,703$
3-я, $n = 10$ <i>3rd, n = 10</i>	90 (9)	10 (1)		
Средний уровень экспрессии, % <i>The average level of expression, %</i>	41,7 ± 11,1			
4-я, $n = 41$ <i>4th, n = 41</i>	85 (35)	15 (6)	$p = 0,026^*$	3,6; 1,13–11,8
Средний уровень экспрессии, % <i>The average level of expression, %</i>	60,8 ± 2,2			

Таблица 2. Распределение критерия χ^2 Пирсона в исследуемых группах

Table 2. Pearson χ^2 test distribution in the study groups

Группа Groupe	Фактор риска Risk factor		p	Отношение шансов; 95 % ДИ Odds ratio; 95 % confidence interval
	ZEB1+	ZEB1–		
	%, абс. %, abs.	%, абс. %, abs.		
2-я, n = 26 2 nd , n = 26	62 (16)	38 (10)	0,026*	3,6; 1,13–11,8
4-я, n = 41 4 th , n = 41	85 (35)	15 (6)		

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * – differences in the indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Сравнивая средний уровень экспрессии в заданных группах, нами было продемонстрировано преобладание экспрессии ZEB1 в опухолевых клетках у пациентов 1-й группы в 1,6 раза по сравнению с больными 2-й группы. В 3-й и 4-й группах отмечалось преобладание экспрессии ZEB1 в 1,5 раза у пациентов с операционным материалом. При сравнении 2-й и 4-й групп преобладание в 2,1 раза наблюдалось у больных с генерализованной формой опухоли. Однако различия по U-критерию Манна–Уитни оказались статистически незначимы ($p > 0,05$) (см. табл. 1, табл. 3).

Таблица 3. Сравнение уровня экспрессии ZEB1 с помощью U-критерия Манна–Уитни в исследуемых группах

Table 3. Comparison of the level of expression of ZEB1 using the U-test Mann–Whitney in the study groups

Средний уровень экспрессии, % <i>The average level of expression, %</i>	Группа <i>Group</i>				<i>p</i>
	2-я/2 nd (<i>n</i> = 26)		4-я/4 th (<i>n</i> = 41)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ZEB1	29,2 ± 3,0	20–40	60,8 ± 2,2	10–80	0,745

На рис. 3 продемонстрированы различные варианты экспрессии ZEB1 в опухолевой ткани пациентов исследуемых групп.

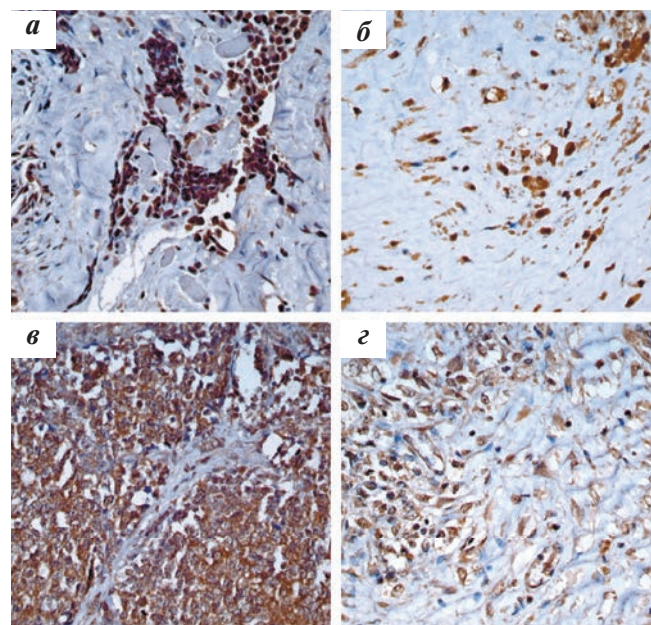


Рис. 3. Варианты экспрессии ZEB1 в опухолевой ткани пациентов: а – высокая степень интенсивности (3+), в биопсийный вариант, генерализованная форма, $\times 400$; б – средняя степень интенсивности (2+), биопсийный вариант, локализованная форма, $\times 400$; в – высокая степень интенсивности (3+), операционный вариант, генерализованная форма, $\times 400$; г – средняя степень интенсивности (2+), операционный вариант, локализованная форма, $\times 400$

Fig. 3. Variants of ZEB1 expression in tumor tissue of patients: а – high degree of intensity (3+), biopsy version, generalized form, $\times 400$; б – medium degree of intensity (2+), biopsy version, localized form, $\times 400$; в – high degree of intensity (3+), operational version, generalized form, $\times 400$; г – medium degree of intensity (2+), operational version, localized form, $\times 400$

Выводы

В результате проведенного ИГХ-исследования нами было установлено, что повышенные уровни экспрессии ZEB1 в ткани первичной опухоли СЮ соответствовали группам пациентов, а именно — 3-й и 4-й, с исходно более агрессивным морфотипом СЮ, и, как следствие, имевшим наиболее неблагоприятное течение заболевания. При статистическом анализе ZEB1 также показал свою значимость при сравнении групп с локализованной и генерализованной формами СЮ ($p = 0,026$). Установлено, что преобладание уровня экспрессии ZEB1 в 4-й группе (генерализованная форма, операционный материал) статистически значимо увеличивало шансы метастазирования в 3,6 раза (95 % ДИ 1,13–11,8) по сравнению со 2-й группой пациентов (локализованная форма СЮ, операционный материал).

Учитывая полученные результаты, мы полагаем, что наиболее целесообразным может считаться исследование уровня ZEB1 в ткани первичной опу-

холи при верификации процесса в качестве непосредственного маркера для оценки метастатического потенциала СЮ. Наряду с этим помимо обязательной оценки патоморфоза первичной опухоли СЮ на этапе хирургического лечения в составе комплексной или комбинированной терапии значимым может считаться исследование уровня экспрессии ZEB1 в качестве предиктора возможного рецидива/прогрессирования метастатического поражения. Материал по данной тематике находится в разработке и будет позже представлен в виде самостоятельной публикации.

Таким образом, нами была подтверждена возможность применения в рутинном ИГХ-исследовании ZEB1 в качестве непосредственного маркера, характеризующего потенциальную метастатическую активность ткани первичной опухоли СЮ как до начала какого-либо лечения, т. е. на этапе верификации опухолевого процесса, так и после уже проведенной комбинированной/комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самбутова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. Вопросы современной педиатрии 2019;18(4):257–63. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042. [Samburova N.V., Pimenov I.A., Zhevack T.N., Litvitskiy P.F. Ewing's sarcoma: molecular genetic mechanisms of pathogenesis. Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Current Pediatrics 2019;18(4):257–63. (In Russ.).]
- Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. Практическая онкология 2010;11(1):45. [Semenova A.I. Ewing's sarcoma: disease characteristics, diagnostic features, therapeutic tactics. Prakticheskaya Onkologiya = Practical Oncology 2010;11(1):45. (In Russ.).]
- Буланов Д.В. Злокачественные мелкокруглоклеточные опухоли семейства саркомы Юинга: Современные представления о гистогенезе, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркерах. Молекулярная медицина 2013;1:12–4. [Bulanov D.V. Malignant small round cellular tumors of the Ewing sarcoma family: modern ideas on histogenesis, immunohistochemical, and molecular genetic markers. Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine 2013;1:12–14. (In Russ.).]
- Chaturvedi A., Hoffman L.M., Jensen C.C., Lin Y.C., Grossmann A.H., Randall R.L., Lessnick S.L., Welm A.L., Beckerle M.C. Molecular dissection of the mechanism by which EWS/FLI expression compromises actin cytoskeletal integrity and cell adhesion in Ewing sarcoma. Mol Biol Cell 2014;25(18):2695–709. doi: 10.1091/mbc.E14-01-0007.
- Хмелевская В.Н., Куприянова Е.И., Цепенко В.В. Саркома Юинга костей таза (литературная справка). Клинический случай длительного наблюдения больной после излечения саркомы Юинга костей таза с метастазами в регионарные лимфатические узлы и в правое легкое. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;1:34–5. [Hmelevskaya V.N., Kupriyanova E.I., Cepenkov V.V. Ewing's pelvic bone sarcoma (literature reference). A clinical case of prolonged observation of a patient after curing of Ewing's pelvic bone sarcoma with metastases to regional lymph nodes and to the right lung. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors 2019;1:34–5. (In Russ.).]
- Васильев Н.В., Полетаева С.В., Табакаев С.А., Тюкалов Ю.И., Перельмутер В.М. Саркома Юинга: особенности лимфогенного метастазирования и факторы прогноза. Сибирский онкологический журнал 2019; 18(5): 29–37. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-29-37. [Vasil'ev N.V., Poletaeva S.V., Tabakaev S.A., Tyukalov Yu.I., Perelmutter V.M. Ewing's sarcoma: features of lymphogenous metastasis and prognosis factors. Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(5):29–37. (In Russ.).]
- Васильев Н.В. Лимфогенное метастазирование сарком мягких тканей: частота метастазирования, факторы риска, механизмы возникновения. Сибирский онкологический журнал 2015;3:68–75. [Vasil'ev N.V. Lymphogenic metastasis of sarcomas of soft tissues: frequency of metastasis, risk factors, mechanisms of occurrence. Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;3:68–75. (In Russ.).]
- Lawlor E.R., Sorensen P.H. Twenty years on: what do we really know about Ewing sarcoma and what is the path forward? Crit Rev Oncol 2015;20(3–4):155–71. doi: 10.1615/critrevoncog.2015013553.
- Фармаковская М.Д., Хромова Н.В., Рыбко В.А., Копнин П.Б. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в регуляции свойств раковых стволовых клеток солидных опухолей. Российский биотерапевтический журнал 2015;4:14. [Farmakovskaya M.D., Hromova N.V., Rybko V.A., Kopnin P.B. The role of the epithelial-mesenchymal transition in the regulation of the properties of cancer stem cells of solid tumors. Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2015;4:14. (In Russ.).]
- Hill B.S., Pelagalli A., Passaro N., Zannetti A. Tumor-educated mesenchymal stem cells promote pro-metastatic phenotype. Oncotarget 2017;8(42):73296–311. doi: 10.18632/oncotarget.20265.
- Jolly M.K., Ware K.E., Gilja S., Somarelli J.A., Levine H. EMT and MET: necessary or permissive for metastasis? Mol Oncol 2017;11(7):755–69. doi:10.1002/1878-0261.12083.
- Chaffer C.L., Thompson E.W., Williams E.D. Mesenchymal to epithelial transition in development and disease. Cells Tissues Organs 2007;185(1–3):7–19. doi: 10.1159/000101298.
- Юрченко Д.Ю., Бурцев Д.В., Кузнецов С.А., Сагакянц А.Б., Мкртчян Г.А., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П., Куштова Л.Б. Некоторые особенности молекулярно-генетического патогенеза саркомы Юинга. Современные проблемы науки и образования 2019;3. [Электронный ресурс]: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28924>. [Yurchenko D.Yu., Burcev D.V., Kuznetsov S.A., Sagakyan A.B., Mkrtchyan G.A., Starzheckaya M.V., Bepalova A.I., Popovyan O.P., Kustova L.B. Some features of the molecular genetic pathogenesis of Ewing's sarcoma. Modern Problems of Science and Education 2019;3. [Electronic resource]: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28924>. (In Russ.).]
- Ming H., Chuang Q., Jiashi W., Bin L., Guangbin W., Xianglu J. Naringin targets Zeb1 to suppress osteosarcoma cell proliferation and metastasis. Aging (Albany NY) 2018;10(12):4141–51. doi: 10.18632/aging.101710.
- Поздняков Д.Ю., Шувалов О.Ю., Барлев Н.А., Миттенберг А.Г. Транскрипционный фактор ZEB1 и его роль в процессах метастазирования и онкогенеза. Цитология 2019;61(11):915–25.

- [Pozdnyakov D.Yu., Shuvalov O.Yu., Barlev N.A., Mittenberg A.G. The transcription factor ZEB1 and its role in the processes of metastasis and oncogenesis. *Cytology* 2019;61(11):915–25. (In Russ.).]
16. Wiles E.T., Bell R., Thomas D., Beckerle M., Lessnick S.L. ZEB2 represses the epithelial phenotype and facilitates metastasis in Ewing sarcoma. *Genes Cancer* 2013;4(11–2):486–500. doi: 10.1177 / 1947601913506115.
 17. Liu Y., Sánchez-Tilló E., Lu X., Huang L., Clem B., Telang S., Jenson A.B., Cuatrecasas M., Chesney J., Postigo A., Dean D.C. Sequential inductions of the ZEB1 transcription factor caused by mutation of Rb and then Ras proteins are required for tumor initiation and progression. *J Biol Chem* 2013;288(16):11572–80. doi:10.1074/jbc.M112.434951.
 18. Manshoury R., Coyaude E., Kundu S.T., Peng D.H., Stratton S.A., Alton K., Bajaj R., Fradette J.J., Minelli R., Peoples M.D., Carugo A., Chen F., Bristow C., Kovacs J.J., Barton M.C., Heffernan T., Creighton C.J., Raught B., Gibbons D.L. ZEB1/NuRD complex suppresses TBC1D2b to stimulate E-cadherin internalization and promote metastasis in lung cancer. *Nat Commun* 2019;10(1):5125. doi:10.1038/s41467-019-12832-z.
 19. Wang H., Huang B., Li B.M., Cao K.Y., Mo C.Q., Jiang S.J., Pan J.C., Wang Z.R., Lin H.Y., Wang D.H., Qiu S.P. ZEB1-mediated vasculogenic mimicry formation associates with epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes in prostate cancer. *J Cell Mol Med* 2018;22(8):3768–81. doi:10.1111/jcmm.13637.
 20. Lindner P., Paul S., Eckstein M., Hampel C., Muenzner J.K., Erlenbach-Wuensch K., Ahmed H.P., Mahadevan V., Brabletz T., Hartmann A., Vera J., Schneider-Stock R. EMT transcription factor ZEB1 alters the epigenetic landscape of colorectal cancer cells. *Cell Death Dis* 2020;11(2):147. doi:10.1038/s41419-020-2340-4.
 21. Larsen J.E., Nathan V., Osborne J.K., Farrow R.K., Deb D., Sullivan J.P., Dospoy P.D., Augustyn A., Hight S.K., Sato M., Girard L., Behrens C., Wistuba I.I., Gazdar A.F., Hayward N.K., Minna J.D. ZEB1 drives epithelial to mesenchymal transition in lung cancer. *J Clin Invest* 2016;126(9):3219–35. doi: 10.1172/JCI76725.
 22. Xiao Y.Y., Lin L., Li Y.H., Jiang H.P., Zhu L.T., Deng Y.R., Lin D., Chen W., Zeng C.Y., Wang L.J., Chen S.C., Jiang Q.P., Liu C.H., Fang W.Y., Guo S.Q. ZEB1 promotes invasion and metastasis of endometrial cancer by interacting with HDGF and inducing its transcription. *Am J Cancer Res* 2019;9(11):2314–30. PMID: 31815037.

Статья поступила в редакцию: 10.07.2020. Принята в печать: 06.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.07.2020. Accepted for publication: 06.08.2020.

Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания

А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Александр Григорьевич Румянцев Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru

Пандемия COVID-19 выявила болевые точки децентрализованных систем здравоохранения в глобальном мире и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Восемнадцать лет назад тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) оказался недооцененным и этиопатогенетические научные исследования, проведенные в мире, не были использованы для разработки эффективных средств лечения и профилактики заболевания. Более того, противоэпидемическая тактика в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и национальных системах здравоохранения в борьбе с пандемией была непоследовательна и опиралась на исторический опыт пандемии гриппа и других эпидемий респираторных инфекций с акцентом на изучение биологии патогена и приспособления социума к установлению с ним биологического и социального равновесия.

Изучение вируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) с точки зрения его происхождения, генома, мутированных штаммов, повреждающих факторов в культуре клеток *in vitro* и аутопсии у экспериментальных животных и людей в очагах инфекции ни в коей мере не отвечает на вопрос о причинах разнообразных ответов хозяина, включая бессимптомное носительство с/без формирования иммунного ответа; определение синдромокомплексов и их периодизацию; вариантов неосложненного и осложненного течения заболевания; исходов, включая выздоровление с/без формирования специфического иммунитета и танатогенез с поиском доказательств прямого или опосредованного участия вируса SARS-CoV-2 в неблагоприятных исходах.

Недоучет ответов хозяина на воздействие бета-коронавируса привел к посиндромной полипрагмазии с использованием более 30 лекарств с противовоспалительным, противовирусным, антибактериальным, антикоагулянтным, иммуносупрессивным и другими эффектами, включая пассивную иммунотерапию плазмой выздоровевших больных или лечебный обменный плазмозферез. Семь месяцев борьбы с COVID-19 привели, как и следовало ожидать, к доказанному эффекту только жестких противоэпидемических мероприятий, мер индивидуальной защиты и гигиены при отсутствии эффективных мер лечения и профилактики заболевания. Фактически в мире ведется эмпирический отбор национальных и международных протоколов лечения с комбинацией неспецифических посиндромных лекарств.

В критическом обзоре обсуждаются научные данные и гипотезы происхождения новой коронавирусной инфекции, онтогенетического ответа человека на заражение SARS-CoV-2 и наметившиеся биоинформационные концепции патогенеза болезни и подходов к патогенетическому лечению.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная инфекция, вирус, пандемия, иммунотерапия, дети, профилактика

Для цитирования: Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):47–53.

Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease

A.G. Rumyantsev

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

The COVID-19 pandemic has exposed pain points of decentralized healthcare systems in the global world and a failure in scientific systems analysis of old and new infections. Eighteen years ago severe acute respiratory syndrome (SARS) was underestimated and etiopathogenetic research conducted around the world was not used to develop effective treatments and prevention of the disease. Moreover, the anti-epidemic tactics in the recommendations of the World Health Organization and national health systems in the fight against the pandemic were inconsistent and relied on the historical experience of the influenza pandemic and other epidemics of respiratory infections with an emphasis on the study of the biology of the pathogen and the adaptation of society to establish biological and social balance with it.

The study of the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) from the point of view of its origin, genome, mutated strains, damaging factors in cell culture *in vitro* and autopsies in experimental animals and humans in foci of infection in no way answers the question of the reasons for the various responses of the host, including asymptomatic carriage with/without the formation of an immune response; definition of syndromic complexes and their periodization; options for the uncomplicated and complicated course of the disease; outcomes, including recovery with/without the formation of specific immunity and thanatogenesis, with the search for evidence of direct or indirect involvement of SARS-CoV-2 virus in adverse outcomes.

The underestimation of the host's responses to the effects of beta-coronavirus has led to syndromic polypharmacy using more than 30 drugs with anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, anticoagulant, immunosuppressive, and other effects, including passive immunotherapy with plasma of recovered patients or therapeutic exchange plasmapheresis. Seven months of the fight against COVID-19 led, as one would expect, to the proven effect of only tough anti-epidemic measures, personal protective measures and hygiene in the absence of effective treatment and

prevention measures. In fact, an empirical selection of national and international treatment protocols with a combination of non-specific syndromic drugs is underway in the world.

The critical review discusses scientific data and hypotheses of the origin of a new coronavirus infection, human ontogenetic response to infection with SARS-CoV-2, and emerging bioinformatic concepts of the pathogenesis of the disease and approaches to pathogenetic treatment.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus infection, virus, pandemic, immunotherapy, children, prevention

For citation: Rumyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(3):47–53.

Информация об авторах

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Information about the authors

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Вклад авторов

А.Г. Румянцев: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме, научное редактирование статьи, литературное редактирование

Authors' contributions

A.G. Rumyantsev: analysis of scientific material, article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume, scientific edition of the article, literary editing

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

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

Введение

Первое сообщение о болезни, вызванной новым бета-коронавирусом, появилось 8 декабря 2019 г. в г. Ухань, провинции Хубей Китайской Народной Республики (КНР). Через 3 мес, 11 марта 2020 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку новой коронавирусной инфекции (КВИ) COVID-19 пандемией. Спустя еще 4 мес в мире было зафиксировано более 16 млн случаев инфекций, вызванных вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), более 650 тыс. человек скончались. Пандемия в разгаре, ее пик пока не достигнут.

Предшествующий опыт борьбы с распространенными инфекциями, такими как столбняк, корь, грипп, гепатит В, ротавирусная инфекция и, наконец, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД), включающий эмпирический поиск лекарств и создание вакцин для их предупреждения, показывает, что наше будущее — долгий и тернистый путь достижений и разочарований, который будет длиться не одно десятилетие. Стандартные мероприятия посиндромной интенсивной терапии и ранее использованные методы лечения вирусных инфекций не оказали стабильного влияния на выживаемость госпитализированных пациентов с КВИ и серьезные осложнения инфекции. Первоначальные сообщения об атипичной двусторонней пневмонии с уникальной картиной на компьютерной томографии (КТ) в тяжелых случаях дополнились описанием полиоргановых расстройств/сепсиса

с нарушениями функции легких, нервной системы, почечно-печеночной дисфункции и развитием тромбеморрагического синдрома.

Тяжелая инфекционная двусторонняя пневмония, приводящая к полиорганной недостаточности, имела признаки системного воспаления, которое характеризовалось лихорадкой, сухим кашлем, лимфопенией, увеличением протромбинового времени, снижением уровня гемоглобина, повышением активности функциональных печеночных проб, гемолитической анемией, разнообразными кожными сыпями, сопровождающимися повышением активности лактатдегидрогеназы, а также синдромом «матового стекла» и «булыжной мостовой» при томографическом исследовании легких, нарастающей одышкой и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [1–3].

Ближайший прогноз течения пандемии неутешителен — все население мира встретится с SARS-CoV-2 и противоэпидемические мероприятия, проводимые в разных странах, только сглаживают одновременное массовое заражение для организации управляемой медицинской помощи. Ученые разных стран в конкурентном ажиотаже готовят рабочие вакцины для предупреждения инфекции, заявки на их производство фиксирует ВОЗ, фильтруя фейковые заявления и авантюрные коммерческие предложения по профилактике COVID-19 в сети Интернет.

Отдаленный прогноз тем более неутешителен. Примером этому может служить грипп H1N1, «испанка», пандемия которого случилась ровно 100 лет назад — в 1919 г. Болезнь унесла тогда более 100 млн жизней,

относительно быстро, в течение последующих полутора лет, превратившись в сезонную инфекцию с периодическими эпидемиями до сих пор угрожающими населению планеты. Основными причинами летальных исходов у взрослых были инфекционный токсикоз и вирусная пневмония. Разработка и производство нескольких вакцин, включающих антигены против различных штаммов постоянно мутирующего вируса, их широкое применение и ежегодная вакцинация, безусловно, создают коллективный иммунитет и способствуют более легкому течению инфекции, предупреждая ее бактериальные и бактериально-грибковые осложнения. Но, несмотря на эшелонированную противоэпидемическую защиту и специфическую профилактику, ежегодно от гриппа погибают более 600 тыс. жителей планеты. Другие вирусные инфекции, для которых разработаны и введены в национальные календари иммунопрофилактики эффективные вакцины, также уносят жизни людей. Так, от ротавирусной инфекции ежегодно погибают до 800 тыс., гепатита В — 650 тыс., кори — 140 тыс., столбняка — 90 тыс. людей.

Вывод из вышесказанного один — нужно научиться лечить больных COVID-19. Для этого необходимы знания эпидемиологии, этиологии и патогенеза заболевания, клинический анализ синдромов и ускоренная отработка эмпирических схем диагностики заражения, оценки вирусной нагрузки, вариантов ответа хозяина на вирусное поражение, консервативного лечения, интенсивной терапии, реанимации и реабилитации больных, перенесших инфекцию.

Эпидемиология

В 2002 г. в провинции Гуандун (КНР) диагностирована вспышка КВИ, сопровождавшейся тяжелой вирусной пневмонией и ОРДС, получившей название SARS, а возбудитель был вирус SARS-CoV. В дальнейшем заболевание распространилось на 20 регионов мира по основным путям авиаперевозок. Вирус был развезен инфицированными людьми. Основная часть заболевших была отмечена среди семей больных и медицинских работников. Способы передачи — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Инфекционный период — 2–14 дней [4]. Резервуар неизвестен. Последний случай зарегистрирован в июне 2003 г. В Российской Федерации описан 1 случай на Дальнем Востоке (г. Благовещенск). Всего было подтверждено около 8000 случаев заболевания с летальностью 9,6 %. У детей в возрасте до 12 лет летальных случаев не было, у подростков 12–20 лет летальность составила 1,8 %.

В 2012 г. в Саудовской Аравии у больного с ОРДС, вирусной пневмонией и почечной недостаточностью был выделен новый коронавирус, получивший название MERS-CoV (middle east respiratory syndrome) и распространившийся в 27 странах мира (в России заболевание не зафиксировано) с летальностью 34,4 %. Большая часть случаев (около 2500) зарегистрирована в Саудовской Аравии и близлежащих странах. Послед-

няя эпидемиологическая вспышка была отмечена в 2015 г. в Южной Корее ($n = 184$, летальность — 16 %). По состоянию на 2020 г. в мире ежегодно регистрируется от 1 до 10 случаев MERS-CoV.

В 2019 г. в г. Ухань, провинции Хубей КНР возникла вспышка КВИ, вызванная новым коронавирусом, получившим название SARS-CoV-2. Заболевание охватило большинство стран на всех континентах и объявлено ВОЗ пандемией COVID-19. Общепризнанный путь распространения заболевания тот же, что и при SARS-CoV-1, инкубационный период увеличен до 21 дня. Ориентировочно до 50 % инфицированных людей не имеют клинических проявлений, но способны распространять инфекцию. Коэффициент контагиозности нового вируса превышает способности SARS-CoV-1 в 3 раза и более.

В 2018 г. Микаэла Мартинес (Колумбийский университет, США) на основании данных ВОЗ и научных публикаций построила сезонный календарь для 69 инфекций и сделала вывод о тесной связи различных инфекций с сезоном: оболочечные вирусы, к которым относится и SARS-CoV-2, упакованы в белковую оболочку и прикрыты липидной мембраной, которые реагируют на жару и высокую влажность. Интересно, что 4 из 7 человеческих вирусов — HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NKU1 и HCoV-NL63 — обладают отчетливой сезонностью, т. е. появляются в ноябре—декабре, достигают пика в январе—феврале и исчезают в конце мая. Они давно присутствуют в человеческой популяции и адаптировали коллективный иммунитет. Новые вирусы SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 не имеют выраженной связи с сезоном года.

Исследование эволюции вируса с помощью секвенирования 11 000 полных геномов SARS-CoV-2 показало, что у всех вариантов вируса был общий предок, инфицировавший человека в октябре 2019 г., и он не находился в обращении до этого момента. Все остальное — множество штаммов. Интересно, что каждый из них это новый завоз, свидетельствующий о том, что его завозили неоднократно. Анализ геномов SARS-CoV-2 выявил более 200 мутаций, независимых от их возникновения, т. е. явление гомоплазии свидетельствует о том, что вирус продолжает приспосабливаться к человеческому организму. Если учесть описанные 6 гомоплазий у SARS-CoV-1 и 350 у MERS-CoV, то становится ясно, что получение универсальной вакцины для всей группы 7 коронавирусов человека представляет непростую задачу. В этой связи важен поиск консервативных участков генома и их использования для разработки вакцин и лекарств.

Этиология и патогенез

КВИ у человека вызывают 7 из 40 известных коронавирусов. Они представляют собой самые крупные из РНК-вирусов и содержат от 26 000 до 30 000 нуклеотидов. Благодаря интегрированным в оболочку крупным (до 20 нм) пепломерам, напоминающим корону, семейство этих вирусов получило название

Coronaviridae. Инфекции у человека вызывают вирусы подсемейства Orthocoronaviridae, объединяющие 4 рода (альфа, бета, дельта и гамма). Первые 2 человеческих вируса были выделены в 60-е годы прошлого века у детей, страдающих острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ; HCoV-229E и HCoV-OC43), относящимися к альфа-коронавирусам. После эпидемии SARS в 2004–2005 гг. были выделены еще 2 вируса (HCoV-NL63 и HCoV-HKU1), вызывающие сезонные респираторные заболевания у детей и внебольничные пневмонии у взрослых [5].

Вирус, вызвавший пандемию, — SARS-CoV-2 — генетически на 86 % соответствует SARS-CoV-1, обеспечивает его патогенез, а именно поражение слизистых носовой полости, дыхательных путей, легких и кишечника с использованием рецептора ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) для проникновения в клетки человека с помощью трансмембранной TMPRSS2, сериновой протеазы фурина и pH-чувствительной протеазы CTSL. Протеазы разрезают S-белок шипа коронавируса, который связывается с рецептором ACE2. Рецептор содержит около 10 % клеток дыхательных и кишечных тканей. Это бокаловидные клетки слизистой оболочки носа, клетки легких, известные как пневмоциты типа II, поддерживающие альвеолы, куда поступает кислород и энтероциты, выстилающие тонкую кишку и участвующие в процессе всасывания питательных веществ. Контагиозность вируса поддерживает другая часть генома, представленная на 14 % геномом вируса HCoV-HKU1 [6].

Необычной мишенью вируса является прямое поражение эндотелиальных клеток, также имеющих рецепторы ACE2. Поврежденный эндотелий сосудов, прежде всего в органах, содержащих так называемую чудесную сеть (легкие, сердце, почки, костный мозг и др.), является важным звеном патогенеза заболевания, формируя лимфоцитарный эндотелиит терминальных сосудов этих жизненно важных органов. Являясь активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, регулирующим тонус сосудов и гемостаз, инфицированные эндотелиальные клетки вызывают эндотелиальную микрососудистую дисфункцию с развитием вазоконстрикции с последующей ишемией органов, ассоциированную отеком ткани и прокоагулянтным состоянием крови [3, 7–9].

Если для эпителия ротоносоглотки, бронхов, легких и кишечника возможен прямой путь для вхождения вирусов в клетку, то для эндотелия сосудов нужны дополнительные опции, своеобразная биологическая логистика. Первый кандидат на доставку вируса — тромбоциты, которые, благодаря HLA-рецепторам, связывают вирус и доставляют его к клеткам-макрофагам для инициации иммунного ответа. Помимо этого, они потребляются эндотелиальными клетками естественным путем, как продукт их питания и «заселяют» вирусом эндотелиальные клетки сосудов, сердца (артериальный насос) и конечностей (венозный насос), минуя рецепторы ACE1 и ACE2.

Наличие вирусных элементов в эндотелии и патоморфологическое свидетельство накопления воспалительных клеток в их окружении указывают на то, что вирус SARS вызывает эндотелиит во многих органах-мишенях. Кроме того, важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19 может играть индукция апоптоза и пироптоза, которая реализуется с участием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-1. Это может объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в сосудах различных органов и систем, а также клинические последствия у пациентов с COVID-19, что может служить обоснованием для терапии, направленной на стабилизацию эндотелиальных клеток и их функции при борьбе с репликацией вируса. Кстати, точкой приложения скорой помощи могут служить ингибиторы ACE1 и ACE2, статины и противовоспалительные антицитокиновые препараты [10, 11].

Поскольку ген *ACE2* стимулируется интерфероном- α , он является продуктом первичного иммунного ответа и использует ACE2 в качестве цели. Он способен усиливать эффект SARS-CoV-2, создавая доступ к клеткам-мишеням для заражения вирусом. В связи с этим надежды на терапию интерферонами себя не оправдали, более того, не исключено, что они способствуют развитию патологического процесса [12]. Следующий этап течения заболевания связан с поражением эндотелиальных клеток сосудов и сердца с развитием васкулита терминальных сосудов, что вызывает гиперкоагуляцию и синдром активации макрофагов через рецепторы CD13 и CD66a, проявляющегося как «цитокиновый шок», следствием которых может стать полиорганная недостаточность [12].

Клинические проявления и диагностика

Для заболевания COVID-19 у взрослых характерно наличие клинических симптомов ОРВИ: повышение температуры тела, сухой кашель, одышка, чувство заложенности в грудной клетке, утомляемость, миалгия, спутанность сознания, тошнота, диарея, рвота. Особое внимание обращают на потерю обоняния, вкуса и, что существенно отличает КВИ от гриппа и других респираторных заболеваний, — нарушение тригеминальной чувствительности полости рта. Симптомы в дебюте инфекции могут не сопровождаться лихорадкой. Как правило, к 6–8-му дню болезни появляются одышка, лимфопения со снижением уровня Т-лимфоцитов, поражение периферических отделов легких. Неблагоприятный вариант развития заболевания сопровождается нарастанием дыхательной недостаточности, развитием ОРДС, системного васкулита, сепсиса с множественным тромбозом жизненно важных органов и летальным исходом.

Интересно, что течение заболевания сопровождаются разнообразные, как минимум 7 видов, кожные проявления от агентов кожи, папуло-везикулярные и папуло-сквамозные кофепободные, геморрагические сыпи и токсикодермии [6].

С учетом выделения клинических вариантов COVID-19: инфицирование (обнаружение вируса или антител к нему случайно или среди контактов с больными) без клинических проявлений; ОРВИ с поражением только верхних отделов дыхательных путей; пневмония с острой дыхательной недостаточностью; ОРДС; сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок с развитием полиорганной недостаточности. К факторам риска для неблагоприятного исхода относятся пожилой возраст, наличие коморбидных заболеваний, мужской пол [1].

Интерес представляют люди, не развивающие клинику COVID-19. Поиск генетической предрасположенности широко обсуждается в литературе. Наиболее широко представлено предположение, что могут существовать мутации гена, контролирующего ACE2 на мембранах слизистых, усиливающие или ослабляющие действие вируса за счет блока внедрения в клетки. В частности, у рецептора ACE1, который как и ACE2 участвует в регуляции кровотока в сосудах, мутации с делецией в 16-м интроне (аллель D) приводят к снижению активности ACE2, в результате чего белки шипов SARS-CoV-2 не связываются с рецептором и не могут проникнуть в клетку. При анализе геномов 25 стран Европы, частота носителей D-аллеля более высокая, чем в азиатских странах. Возможна ассоциация и с генетикой HLA, в частности обсуждается ассоциация КВИ с HLA-B*46:01.

У мужчин течение болезни более тяжелое, чем у женщин, что связывают с высокой концентрацией ACE1 и ACE2 на всех типах клеток и прежде всего в тестикулах.

У пожилых пациентов кроме коморбидных проблем обсуждаются генетические причины, также как укорочение теломер и снижение количества микроРНК (мРНК) в клетках. мРНК — это малые некодирующие молекулы длиной 18–25 нуклеотидов, принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции генов путем РНК-интерференции, подавляя активность генов мРНК и ингибируя синтез белка. С учетом того, что у простейших микроорганизмов РНК-интерференция обеспечивает защиту от вирусов, организуя своеобразный «иммунный ответ» внутри клетки, этими механизмами нельзя пренебрегать. Так, при моделировании процессов действия мРНК на SARS и SARS-2 выявлено 848 мРНК, нацеленных на SARS и 873 на SARS-2, причем только 558 мРНК работали на 2 фронта, 315 — связывались только с SARS-2, а 280 — только с SARS-1. Кроме того, выяснено, что мРНК, нацеленные на SARS-2, действуют более чем в 72 различных биологических процессах: от производства молекул и белков до иммунного ответа. Естественно, что их снижение отмечено у пожилых людей, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [10, 11].

Клинические проявления КВИ у детей имеют проявления сезонной ОРВИ и, как правило, протекают легко, сопровождаясь лихорадкой, ринитом и/или

фарингитом, бронхитом. Наличие клиники бронхолита требует дифференциальной диагностики сочетания КВИ с респираторно-синцитиальной инфекцией.

У детей с SARS-CoV-1 в возрасте старше 12 лет течение КВИ схоже с взрослыми и сопровождается развитием вирусной пневмонии у части больных на 2-й неделе заболевания, причем клинические проявления сопровождаются выраженной интоксикацией, анорексией и рентгенологическими изменениями, характерными для полисегментарной пневмонии без одышки и выраженного снижения сатурации кислорода. Дети с тяжелыми проявлениями пневмонии требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), организации кислородной поддержки и применения кортикостероидов [13, 14].

Клинические проявления MERS у детей были схожими. Описаны отдельные случаи неблагоприятных исходов заболевания у скомпрометированных детей (пороки развития, нефротический синдром и др.) [15].

Многочисленные описания клинических проявлений пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, накапливаются. Предварительные данные указывают на следующие клинические группы пациентов. Более 40 % детей, у которых может быть обнаружен вирус, не имеют клиники ОРВИ, по существу переносят заболевание инapparantly, с формированием краткосрочного иммунитета. У 40 % имеется клиника ОРВИ легкого и среднетяжелого течения и у 20 % присутствует клиника вирусной пневмонии, среди которых, как правило, дети с генетическими и коморбидными заболеваниями. Тяжелое течение может прогрессировать развитием нарушений гемостаза, цитокинового шторма, сепсиса, полиорганной недостаточности, и у части детей завершится летальным исходом. Клиническое течение имеет 2 отчетливые фазы. Первая длится в течение недели как ОРВИ, 2-я — в виде клинического ухудшения на 2-й неделе болезни [16, 17].

Верификация диагноза проводится обнаружением коронавируса методом полимеразной цепной реакции в носоглоточном секрете (мазок), мокроте, жидкости трахеобронхиального лаважа, крови или моче. Контроль иммунного ответа с помощью иммуноферментного анализа способен определить наличие специфических иммуноглобулинов. Клиническое обследование включает контроль частоты дыхания, пульсоксиметрию, анализ крови (лимфопения и тромбоцитопения), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, как правило, повышены), коагулограмма (контроль D-димера) и, что предпочтительно, проведение тромботеста, определение ИЛ-1 и ИЛ-6, TRESC и KREC для оценки уровня нативного иммунного ответа. Показаниями к переводу детей в ОРИТ являются проявление цианоза и одышки в покое; показатели пульсоксиметрии менее 92 %; одышка более 60/мин у детей до 1 года, 40/мин у детей до 5 лет и 30/мин у детей старше 5 лет.

Важнейшими критериями диагноза и контроля течения и эффективности лечения являются рентгенография и компьютерная томография легких. В качестве альтернативы маленьким детям можно провести ультразвуковое исследование.

Лечение и профилактика

В настоящее время не существует зарегистрированных методов лечения (лекарственных препаратов) или профилактических терапевтических стратегий (вакцины). Вынужденная клиническая стратегия включает меры по профилактике и контролю инфекции и мероприятия интенсивной терапии, в том числе оксигенотерапию и вспомогательную искусственную вентиляцию легких, когда это показано. Тем не менее в целях изучения эффективных методов лечения было зарегистрировано более сотни клинических исследований. В международный реестр клинических исследований ВОЗ были включены данные из различных национальных реестров, в том числе из Австралии, Новой Зеландии, Китая, Нидерландов, Бразилии, Индии, Кубы, Республики Корея, Германии, Ирана, Японии, Шри-Ланки, Таиланда и Перу, а также из ClinicalTrials.gov, реестра клинических исследований Евросоюза, международного реестра стандартных рандомизированных контролируемых исследований (ISRCTN) и panaфриканских реестров.

Наиболее распространенными и изученными препаратами, которые показали отдельные положительные результаты в отношении COVID-19, можно назвать комбинацию лопинавир/ритонавир. Оба препарата действуют как ингибиторы протеазы и широко используются при лечении ВИЧ-1. Они ингибируют процесс конверсии полипротеинов в компоненты вирусного белка, и таким образом предотвращают репликацию вируса. Другими типичными лекарственными препаратами являются ремдесивир, который применяется для лечения инфекции, вызванной вирусами Эбола и Марбург, а также хлорохин и гидроксихлорохин, которые используют для лечения малярии.

В основе успешного лечения КВИ, а в особенности SARS-CoV-2, лежат ранняя идентификация подозрительных случаев, изоляция больных, факт подтверждения диагноза и патогенетическая терапия. Из более чем 30 лекарств, эмпирически используемых в практике контроля пандемии COVID-19, китайского, европейского, американского и отечественного опыта сохраняется, кроме контроля водно-солевого баланса и лечебного питания, назначение противовирусных препаратов (ремдесивир/умифеновир), антибиотиков (азитромицин), низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) или глюкокортикоидов.

Для лечения COVID-19 исследуется и ряд других противовирусных препаратов, преимущественно тех, которые обладают активностью в отношении различных подтипов вирусов гриппа и других РНК-содержащих вирусов. Это фавипиравир, умифеновир,

триазапирин и балоксавир марбоксил. Во многих исследованиях основное внимание уделяется лекарственным препаратам, которые обычно применяются для лечения РНК-содержащих вирусов, таких как вирус гепатита С и ВИЧ. К ним относятся данопревир/ритонавир, азвудин, софосбувир/даклатасвир, дарунавир/кобицистат и эмтрицитабин/тенофовир, ремдесивир [9, 11, 17, 18].

Гидроксихлорохин и хлорохин показали отдельные хорошие результаты, однако в некоторых случаях сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, так как эти препараты могут вызвать нарушения сердечного ритма, например удлинение интервала QT, и опасное увеличение частоты сердечных сокращений или желудочковую тахикардию. На очереди противопаразитарное средство — ивермектин.

Надежда на профилактику заболевания связана с разработкой вакцины против КВИ. Среди более 100 создаваемых в мире вакцин, 8 разрабатываются в России. Среди них ДНК-вакцина Института общей генетики им. Н.Т. Вавилова РАН, мукозальная вакцина Института экспериментальной медицины СПбГУ (ИЭМ), вакцина на основе вирусоподобных частиц Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (ИБХ), комбинированная ДНК-белковая вакцина ИБХ совместно с ПАО «Фармсинтез», рекомбинантная вакцина на основе штамма живой гриппозной вакцины ИЭМ совместно с ЗАО «Биокад», инактивированная вакцина Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, поливалентная вакцина на основе вируса табачной мозаики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, и, наконец, наиболее продвинутая разработка Национального медицинского исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи — вакцина, созданная на основе аденовирусного вектора, ранее использованного для вакцины против лихорадки Эбола и CoV-MERS [19].

Российская вакцина прошла испытание на 76 здоровых добровольцах, за которыми ведется наблюдение. Следующий этап — клинические исследования на добровольцах групп риска с оценкой эффекта как минимум через 6 мес. Затем планируются испытания III фазы клинических исследований на более чем 1000 человек, доказательство эффективности которого в течение года для оценки длительности поддержания иммунитета позволяет приступить к массовой вакцинации населения, аналогичной противогриппозной вакцинации в стране.

Заключение

Пандемия COVID-19 принципиально изменила отношение ученых и врачей к клиническим симптомокомплексам и так называемой патогенетической терапии инфекции. Полиморфизм клинических проявлений, представленный совокупностью филогенетических и онтогенетических ответов хозяина, а не

патоген используемых терапевтических подходов и его генно-белковые или другие комплексы, по существу результаты, стимулирующие биоинформационный анализ ряда ключевых невыясненных до настоящего времени механизмов биологии ответа хозяина на патоген. К ним в первую очередь относятся внутриклеточные механизмы персистенции и блокирования РНК SARS-CoV-2, логистика вирусного поведения в организме человека и индукция иммунного ответа в возрастном аспекте. Неясна роль эритроцитов, его порфиринового обмена и гиперферритинемии в развитии тканевой гипоксии, а также роль тромбоцитов в блокировании вирусемии, контаминации эндотелия сосудов и сердца, антигенпрезентации

и активации макрофагов, участие в генерализованной гиперкоагуляции и нарушении взаимодействия с нейтрофильными гранулоцитами. Нужна информация о гистогенезе эндотелина терминальных сосудов и характеристике летальных тромбов, оценке новой системы кинин-калликреин и системы комплемента в индукции гиперкоагуляции и цитокинового шторма. Неясны роль Toll-рецепторов в запуске ИЛ-1 и взаимоотношения синдрома активированных макрофагов и тромботического статуса у больных COVID-19. Мы также ждем достоверной оценки эффективности агонистов ACE1 и ACE2, статинов, кортикостероидов, кальциневрина, JAK-ингибиторов, антицитокиновых препаратов в контроле инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li X., Geng M., Peng V., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2):102–8. doi: 10.1016/j.jpah.2020.03.001.
- Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziakas G., Dimopoulos M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95(7):834–47. doi: 10.1002/ajh.25829.
- England J.T., Abdulla A., Biggs C.M., Lee A.Y.Y., Hay K.A., Hoiland R.L., Wellington C.L., Sekhon M., Jamal S., Shojania K., Luke Y.C.C. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from Hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2020;100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707.
- Румянцев А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). В кн. «Профилактика и контроль инфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения». Руководство для врачей. М.: Медпрактика, 2007. С. 478–480. [Rumyantsev A.G. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). In: "Prevention and control of infectious diseases in primary health care". A guide for doctors. M.: Medpraktika, 2007. Pp. 478–480. (In Russ.)].
- Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавируса (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). Вопросы вирусологии 2020;65(2):62–70. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70. [Lvov D.K., Alkhovskiy S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Voprosy virusologii* = Problems of Virology 2020;65(2):62–70. (In Russ.)].
- Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.-L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Voors A.A., Osterhaus A.D., van der Voort P.H., Mulder D. J., van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;10. doi: 10.1002/path.5471.
- Varga Z., Flammer A., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10324):1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30917-5.
- Manjili R.H., Zazei M., Habibi M., Manjili M.H. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol* 2020;205(1):12–9. doi: 10.4049/jimmunol.2000413.
- Bray M.A., Sartain S.A., Gollamudi J., Rumbaut R.E. Microvascular thrombosis: Experimental and clinical implication. *Transl Res* 2020;S1931-5244(20)30108-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.05.006.
- Azkar A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., Brüggen M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75(7):1564–81. doi: 10.1111/all.14364.
- Lega S., Naviglio S., Volpi S., Tommasini A. Recent Insight into SARS-CoV2 Immunopathology and Rationale for Potential Treatment and Preventive Strategies in COVID-19. *Vaccines* 2020;8(224):1–31. doi: 10.3390/vaccines 8020224.
- Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* 2012;2(3):264–75. doi: 10.1016/j.coviro.2012.04.004.
- Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(2):270–8. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278. [Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtishchev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N.Yu. Coronavirus infection in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(2):270–8. (In Russ.)].
- Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция и дети. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(3):245–51. [Furman E.G. Coronavirus infection and children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(3):245–51. (In Russ.)].
- Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–5. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020;99(6):1205–8. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
- Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A., Navarro Fernández I., Ruiz-Villaverde R., Falkenhain-López D., Llamas Velasco M., García-Gavín J., Baniandrés O., González-Cruz C., Morillas-Lahuerta V., Cubiró X., Figueras Nart I., Selda-Enriquez G., Romani J., Fustà-Novell X., Melian-Olivera A., Roncero Riesco M., Burgos-Blasco P., Sola Ortigosa J., Feito Rodríguez M., García-Doval I. Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases. *Br J Dermatol* 2020;183(1):71–7. doi: 10.1111/bjd.19163.
- Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., Lippi G. Hematologic biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021–8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Чехонин В.П. Академическая наука в борьбе с коронавирусной инфекцией. Доклад на бюро РАН, май, 2020 г. (неопубликованные данные). [Chekhonin V.P. Academic science in the fight against coronavirus infection. Report to the RAS Bureau, May, 2020 (unpublished data). (In Russ.)].

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63>

Редкие коагулопатии

Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков

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

Контактные данные: Дмитрий Борисович Флоринский mitia94@yandex.ru

Редкие коагулопатии включают в себя наследственные дефициты фибриногена, факторов (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXII и FV + FVIII, а также комбинированный дефицит витамина K-зависимых факторов. Какие-то из данных дефицитов являются более изученными в связи с большим числом пациентов, какие-то дефициты остаются крайне редкими, поэтому на данном этапе для них представляется достаточно сложной проблемой выработка универсального подхода к терапии и профилактике. Задачей данного обзора было оценить частоту, клиническую картину, генетическую основу, возможности и сложности диагностики данных дефицитов.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, FXII, концентраты факторов, криопреципитат, фибриноген

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):54–63.

Rare bleeding disorders

D.B. Florinskiy, P.A. Zharkov

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

Rare bleeding disorders include inherited deficiencies of fibrinogen, factors (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXII, and FV + FVIII, as well as a multiple deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors. Some of these deficiencies are more studied, due to the large number of patients, some are extremely rare, so at this stage it is quite difficult for them to develop a universal approach to therapy and prophylactic treatment. The purpose of this review was to evaluate the frequency, clinical manifestations, genetic basis, possibilities and difficulties of diagnosis for these deficiencies.

Key words: rare bleeding disorders, FXII, factor concentrates, cryoprecipitate, fibrinogen

For citation: Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Rare bleeding disorders. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):54–63.

Информация об авторах

Д.Б. Флоринский: врач-ординатор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>
П.А. Жарков: д.м.н., врач-гематолог консультативного отделения, врач-педиатр стационара кратковременного лечения, руководитель группы исследования гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Information about the authors

D.B. Florinskiy: Resident in Pediatrics Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>
P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist Advisory Unit, Short-Term Hospital Pediatrician, Head of the Hemostasis Research Group of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Вклад авторов

Д.Б. Флоринский: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи
П.А. Жарков: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, научное и литературное редактирование статьи

Authors' contributions

D.B. Florinskiy: 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
P.A. Zharkov: selection of topics for publication, design of the article, preparation of a list of references, scientific and literary 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

Редкие коагулопатии (РК) занимают около 3–5 % всех наследственных коагулопатий, в основном имеют

аутосомно-рецессивное наследование, частота их распространения варьирует от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протром-

бина и фактора XIII. Распространенность РК выше в тех местах, где люди живут очень компактно и распространены близкородственные браки [1]. По данным Всемирной федерации гемофилии и национальных регистров, наблюдается следующая картина (рис. 1): дефициты FXI и FVII являются преобладающими в статистике РК с частотой 37,5 % и 26,5 % из всех РК соответственно, далее следует дефицит фибриногена (8 %), FV (9 %), FX (8 %) и FXIII (6,5 %). Комбинированный дефицит FV + FVIII (3 %) и FII (1,5 %), а также наследственный комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания встречаются гораздо реже.

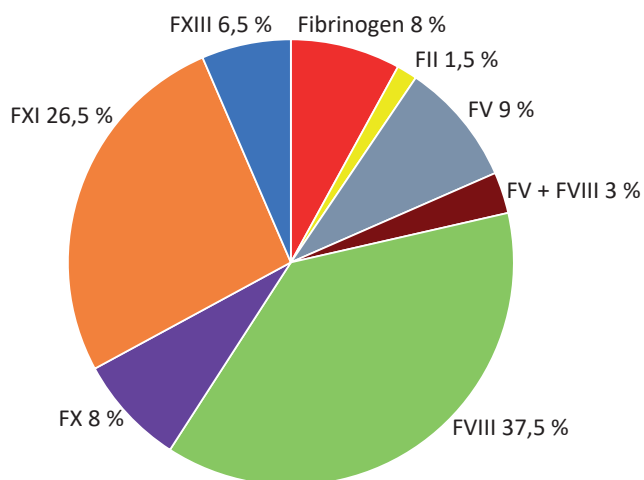


Рис. 1. Данные Всемирной организации гемофилии и английского регистра РК [2]

Fig. 1. Worldwide distribution of RBDs derived from the WFH, EN-RBD [2]

Постановка таких диагнозов требует наличия хорошей диагностической лаборатории и больших затрат. В статье рассмотрены молекулярная основа, характеристика, клиническая картина и особенности диагностики дефицита редких факторов свертывания.

Дефицит I фактора — фибриногена

Фактор I — фибриноген-гликопротеин с молекулярной массой 340 кДа, синтезируемый в гепатоцитах, который циркулирует в плазме в концентрации от 1,5 до 3,5 г/л [3]. Молекулы фибриногена представляют собой структуры длиной 45 нм, которые состоят из 2 внешних D-доменов, каждый из которых соединен сегментом, «спиральной катушкой», с центральным доменом E. Молекула состоит из 2 наборов 3 полипептидных цепей, называемых A α , B β и γ , которые соединены вместе в N-терминале E-домена 5 симметричными дисульфидными мостиками. Период полужизни молекулы фибриногена составляет около 4 дней [3]. В дополнение к плазменному фибриногену в α -гранулах тромбоцитов содержится интрацеллюлярный пул фибриногена. Мегакариоциты и тромбоциты способны через рецепторы фибриногена гликопротеины IIb/IIIa включать в свой состав фибриноген плазмы [3].

Роль в гемостазе

Превращение фибриногена в фибриновый сгусток происходит в 3 различных этапа: 1) ферментативное расщепление фибриногена тромбином с образованием фибриновых мономеров; 2) самокомпоновка фибриновых мономеров для формирования организованной полимерной структуры; 3) ковалентное сшивание фибрина с помощью фактора XIIIa. Тромбин связывается с фибриногеном посредством специфичного экзосайта 1 [3].

Гены фибриногена

Три гена, кодирующие фибриноген, B β (FGB), A α (FGA) и γ (FGG) сгруппированы в области 50 килобаз на хромосоме 4. Каждый ген отдельно транскрибируется и транслируется для получения новых полипептидов из 644 аминокислот (A α), 491 аминокислоты (B β) и 437 аминокислот (γ). Альтернативное сращивание для FGA производит минорную расширенную изоформу (A α -E), тогда как альтернативный сплайсинг FGG производит изоформу γ [3].

Дефицит фибриногена

Различают 2 типа дефицита фибриногена. Тип I, или количественный дефицит, — афибриногенемия или гипофибриногенемия, когда отсутствует фибриноген или же его количество снижено. Тип II — дисфибриногенемия, качественный дефект фибриногена, когда антиген фибриногена может быть снижен или он находится в пределах нормы, но при этом диспропорционально снижена его активность. Частота афибриногенемии составляет приблизительно 1 на 1 000 000 в популяции. Частота гипофибриногенемии намного выше — до 1 на 500. Дисфибриногенемия наследуется аутосомно-доминантно, в связи с этим оценить ее реальную частоту достаточно проблематично [3].

Клиническая картина

Клиническая картина достаточно вариабельна, от бессимптомного течения до тяжелых кровотечений, большинство пациентов с афибриногенемией дебютируют в неонатальном периоде с кровотечениями из пуповинного остатка, но также нередки случаи и более позднего дебюта геморрагического синдрома в виде гемартрозов, послеоперационных кровотечений, кровотечений из слизистых. Для беременных женщин с афибриногенемией часты спонтанные выкидыши, кровотечения во время и после родов. Интересным представляется факт, что у некоторых пациентов с афибриногенемией наблюдается повышенный риск тромбозов. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых больных наблюдалось возрастание активации фрагментов протромбина или тромбин-антитромбинового комплекса, которое может указывать на повышенную генерацию тромбина. Как было показано в эксперименте на мышах с дефицитом фибриногена, тромбообразование происходит очень быстро, но тромб остается нестабилен и имеет тенденцию к эмболизации — возможно, данный факт также объясняет склонность к тромбозам у пациентов с афибриногенемией [4].

Пациенты с гипофибриногенемией, как правило, бессимптомны, концентрация фибриногена у них около 1 г/л, чего вполне достаточно для поддержания оптимального гемостаза и течения беременности [3].

При дисфибриногенемии проявления кровоточивости не столь часты (около 25 % больных), кровотечения наблюдаются в основном после оперативных вмешательств, травм и родов, но при этом у 20 % есть склонность к тромбозам, в основном венозным. В 50–55 % случаев дисфибриногенемия носит асимптоматический характер. Существуют 2 механизма, объясняющие склонность к тромбозам у пациентов с дисфибриногенемией. Один — аномальный фибриноген не способен адекватно связывать тромбин, в связи с чем наблюдается повышенная генерация тромбина, что приводит к тромбозу. Второй — аномальный фибриноген оказывается нечувствительным к плазмину, что приводит к нарушению лизиса сгустка и соответственно к возникновению тромбоза [3].

Диагностика

При глубоком дефиците фибриногена будет наблюдаться удлинение активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ), протромбинового (ПВ), а также тромбинового (ТВ) времени, так как отсутствует субстрат, на который действует тромбин. Стоит отдельно отметить, что клоттинговый метод определения фибриногена в коагулограмме (метод Клаусса), равно как и определение ТВ, являются сугубо функциональными тестами. Как видно из методики [4], принцип метода определения фибриногена по Клауссу основан на превращении фибриногена в фибрин под действием избытка тромбина с последующим изменением оптической плотности и перерасчетом количества фибриногена по калибровочной кривой. Таким образом, данный тест оценивает способность фибриногена выполнять свою функцию, а не прямую концентрацию (количество) фибриногена. Для количественного его определения возможно использовать исследование антигена фибриногена. Таким образом, исследование фибриногена в стандартной коагулограмме демонстрирует его функциональную активность и не может быть использовано для ответа на вопрос, имеет ли место дефицит (снижение количества) или дефект фибриногена, нарушающий его функцию. В дополнение к стандартному определению фибриногена по Клауссу рекомендуется проводить исследование рептилазного времени. Рептилаза — тромбиноподобная протеаза из яда щитомордника обыкновенного, которая способна вызывать переход фибриногена в фибрин. Рептилаза отщепляет от фибриногена только фибринопептид А, что отличает ее от действия тромбина, который кроме фибринопептида А отщепляет от фибриногена еще и фибринопептид В и активирует факторы V, VIII, XIII. Рептилаза не подавляется антитромбином, поэтому этот тест может использоваться для оценки полимеризации мономеров фибрина в присутствии гепарина. Рептилазное время будет удлинено при дисфибриногенемии [5].

Дефицит II фактора — протромбина

Фактор II — протромбин является витамин К-зависимым гликопротеином, который синтезируется в печени и имеет молекулярную массу около 70 кДа. Его концентрация в плазме составляет 100 мкг в мл, а период полужизни — приблизительно 3 дня [6]. Циркулирующий протромбин — это одноцепочечный гликопротеин, состоящий из 579 остатков аминокислот. Молекула протромбина содержит 5 доменов: пропептид, гамма-карбоксиглутамин (Gla), крингл домен 1, крингл домен 2 и протеазный домен цепи А, а также каталитическую цепь В. Полное отсутствие протромбина несовместимо с жизнью, что было показано в опыте на мышах [6].

Роль в гемостазе

В присутствии ионов кальция, фактора Ха, в составе протромбиназного комплекса с фактором Va и фосфолипидами последовательно расщепляются 2 пептидные связи в протромбине с образованием тромбина, который в свою очередь расщепляет фибриноген до фибрина и способствует образованию фибринового сгустка крови. Тромбин также способствует активации тромбоцитов и FXIII, служащего одним из важнейших стабилизаторов фибринового сгустка. Кроме того, тромбин повышает стабильность сгустка, воздействуя на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. С другой стороны, связанный с тромбомодулином тромбин тормозит каскад коагуляции за счет активации протеина С, который в свою очередь инактивирует факторы VIIIa и Va, кроме того, антитромбин, кофактор гепарина II и протеаза нексин I ингибируют каталитическую активность тромбина, ограничивая таким образом чрезмерное формирование сгустка [6].

Фактор II кодируется геном молекулярной массой 21 кб, расположенным на 11p11-q12 хромосоме и содержащим 14 экзонов [6].

Дефицит II фактора

Дефицит II фактора является крайне редкой аутомно-рецессивной коагулопатией с расчетной частотой 1 на 2 000 000. Для данного дефицита характерна достаточно слабая корреляция между клинической картиной и уровнем активности фактора. Более 40 различных мутаций были идентифицированы у пациентов с дефицитом протромбина. Многие из них находятся около каталитического сайта либо локализованы в домене распознавания фибриногена. В последнее время мутации были идентифицированы также в Nap-связывающей петле и в легкой А-цепи тромбина. Большинство мутаций — это миссенс-мутации, но также есть и нонсенс-мутации, ведущие к формированию стоп-кодона и делеции нуклеотидов [6].

Клиническая картина

Гомозиготы или компаунд-гетерозиготы могут иметь проявления кровоточивости от средних до тяжелых, гетерозиготы, как правило, бессимптомны. У пациентов с тяжелой недостаточностью фактора

описаны периперационные кровотечения, кровотечения в центральную нервную систему (ЦНС), гастроинтестинальные кровотечения, кровотечения из пупочного остатка, спонтанные гематомы [6].

Диагностика

Диагностика базируется на тщательной оценке геморрагического анамнеза и на изменениях в стандартной коагулограмме: удлинении как АЧТВ, так и ПВ, далее определяются активность и антиген II фактора для установления типа, также рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики гена *FII* [6].

Дефицит V фактора

Фактор V — проакцелерин, или лабильный фактор, — гликопротеин, синтезируемый в печени, состоит из 2224 аминокислот, включая длинный сигнальный пептид (состоящий из 28 аминокислот) и материнский одноцепочечный полипептид (состоящий из 2196 аминокислот). Период полужизни фактора V около 16–36 ч [7].

Роль в гемостазе

Приблизительно 80 % FV крови циркулирует в плазме в концентрации около 20 нМ (7 мкмоль/мл), остальные 20 % хранятся в альфа-гранулах тромбоцитов (4600–14 000 молекул FV на 1 клетку). Плазматический FV синтезируется гепатоцитами и состоит из одноцепочечного прокофактора 330 кДа; тромбоцитарный же FV частично синтезируется мегакариоцитами, частично поглощается из плазмы при помощи эндцитоза. Выход FV из тромбоцитов при активации ответственен за локальное повышение кофактора и быстрое формирование протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов. Переход V фактора в Va фактор происходит при участии Ха фактора и тромбина. После активации фактор Va формирует комплекс с Ca^{2+} и активированным X фактором на фосфолипидной мембране, который ускоряет скорость активации протромбина в 300 000 раз. Обратная регуляция прокоагулянтной активности активированного фактора V осуществляется при помощи активированного протеина С. При разрушении фактора Va происходит образование антикоагулянтного протеина (FVac), который является кофактором для активированного протеина С. Таким образом, фактор V играет роль регулятора между свертывающей и противосвертывающей системами [7].

Ген фактора V, выделенный в 1992 г., находится на хромосоме 1q23 и состоит из 25 экзонов, охватывающих хромосомную область около 80 kb [7].

Дефицит V фактора является РК с расчетной частотой 1 на 1 000 000. Механизм наследования — аутосомно-рецессивный. Более 150 различных мутаций, включая миссенс-, нонсенс-мутации, а также мутации сдвига рамки считывания или сайта сплайсинга, выявлены в гене *F5*. Полное отсутствие фактора V несовместимо с жизнью, что было показано в эксперименте на мышах [7]. Клиническая картина дефицита V фактора представлена в основном кровотечениями со слизи-

стых, носовыми кровотечениями, продолжительными посттравматическими кровотечениями, при этом кровотечения в суставы, мышцы и ЦНС встречаются достаточно редко [1]. Симптомы кровоточивости более выражены у пациентов с активностью фактора ниже 10 %, тогда как больные с активностью фактора выше 10 % имеют менее выраженные проявления либо они не наблюдаются вообще. В обзоре клинических проявлений данного дефицита [7] отмечается, что геморрагический синдром более выражен у пациентов с дефицитом тромбоцитарного фактора V, при этом у больных с активностью плазменного фактора V менее 1 %, но с достаточной активностью и антигеном тромбоцитарного фактора V отмечается лишь слабо выраженный геморрагический синдром. Как предполагают авторы, уровень тромбоцитарного фактора V позволяет обеспечить достаточную генерацию тромбина и предотвратить кровотечение. Для определения тактики терапии (преимущественно свежезамороженной плазмой или тромбоцитарным концентратом) может иметь значение определение активности не только плазменного, но и тромбоцитарного фактора V [7].

Диагностика

Заподозрить дефицит V фактора возможно по сочетанному удлинению АЧТВ и ПВ (так как возможен сочетанный дефицит факторов V и VIII, обязательно определение активности VIII фактора), далее исследуется активность фактора в плазме и тромбоцитах и его антиген, а также возможно проведение генетического анализа в целях поиска мутаций в гене *F5* [7].

Дефицит VII фактора

Фактор VII — проконвертин является витамин К-зависимым гликопротеином и содержит 406 аминокислот с молекулярной массой 50 кДа. FVII циркулирует в плазме в 2 формах — в виде одноцепочечного неактивного профермента с концентрацией 10 нмоль/л и намного меньшего количества (10–110 пмоль/л) активной двухцепочечной формы. Фактор VII синтезируется исключительно печенью и имеет очень короткий период полужизни — 4–6 ч [8].

Роль в гемостазе

Повреждение стенки сосуда приводит к связыванию тканевого фактора (ТФ) с фактором VII — последовательность событий, которая инициирует коагуляционный каскад и, в конечном счете, приводит к массивной генерации тромбина в месте повреждения. ТФ и фактор VIIa активируют через каскад реакций IX, X и XI факторы, что приводит к формированию фибринового сгустка. Активированные факторы Ха, VIIa, IIa, XIIa и особенно IXa в комплексе с фосфолипидами способны активировать VII фактор. Самый важный физиологический ингибитор комплекса ТФ–FVII — ингибитор пути ТФ [8].

Ген фактора VII охватывает приблизительно 12 kb ДНК, состоит из 9 экзонов и расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q34) приблизительно на расстоянии 2,8 kb выше по отношению к гену фактора X [8].

Дефицит VII фактора является наиболее распространенной коагулопатией из редких наследственных дефицитов факторов свертывания с расчетной частотой встречаемости от 1 на 300 000 до 1 на 500 000. Наследуется аутосомно-рецессивно, наивысшая частота встречаемости зарегистрирована у жителей Ирана и северо-востока Италии. На данный момент описано более 250 мутаций в гене *FVII*, большая часть из которых является миссенс-мутациями (70–80 %) [8]. По неясным на данный момент причинам, корреляция между активностью *FVII* и клинической картиной очень слабая: при крайне низкой активности фактора человек может вовсе не проявлять симптомов повышенной кровоточивости, при этом при относительно высокой — могут иметь место жизнеугрожающие кровотечения. Однако клинические проявления редко наблюдаются при активности *FVII* выше 30 % [8]. Полное отсутствие фактора VII несовместимо с жизнью, что было показано в эксперименте на мышах. Клиническая картина при дефиците VII фактора наиболее часто проявляется рецидивирующими носовыми кровотечениями (60 %), кровотечениями со слизистых (34 %), спонтанным появлением экхимозов (36 %) меноррагиями (69 % женщин). При этом тяжелые кровотечения включают в себя гемартрозы (19 %), желудочно-кишечные кровотечения (15 %), кровоизлияния в ЦНС (2,5 %). Гетерозиготы, как правило, асимптоматичны, тяжелых проявлений геморрагического синдрома у них обычно не наблюдается [8]. Интересно, что у пациентов с дефицитом фактора VII нередко венозные тромбозы (3–4 % пациентов), при этом прямой связи между развитием тромбозов и применением эптакога альфа или концентрата человеческого фактора VII выявлено не было [9].

Диагностика

Диагностика дефицита *FVII* не представляет особых сложностей, при положительном геморрагическом анамнезе или случайной находке будет наблюдаться удлинение ПВ при нормальном АЧТВ, далее необходимо провести исследование активности VII фактора, а также возможен поиск мутаций в гене *F7* [8]. Особо следует подчеркнуть необходимость исключения причин для приобретенного дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания, в первую очередь таких, как прием антагонистов витамина К, антибактериальных средств, отравление роденицидами, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно сопровождающиеся синдромом холестаза, синдромом мальабсорбции и нарушением белково-синтетической функции печени. Алиментарный дефицит витамина К наблюдается редко [10].

Дефицит X фактора

Фактор X является витамин К-зависимым фактором свертывания, который занимает центральное положение в процессе коагуляции. Фактор X синтезируется в печени и впоследствии секретируется в кровь, где циркулирует в виде двуцепочечной молекулы в концентрации 8 мкг/мл. Период полужизни фактора X составляет 20–40 ч [11].

Роль в гемостазе

Фактор X преобразуется в его активную форму в точке соприкосновения внутреннего и внешнего путей коагуляции. Во внешнем пути фактор X активируется фактором VIIa или фактором VIIa вместе с ТФ. Во внутреннем пути фактор X активируется факторами IXa и VIIIa. Активированный фактор X участвует в формировании комплекса протромбиназы, в котором факторы Xa и Va активируют переход протромбина в тромбин в присутствии кальция и фосфолипидов [11].

Ген фактора X имеет длину 22 кБ и расположен на длинном плече хромосомы 13q34-ter, непосредственно ниже гена фактора VII [11].

Дефицит X фактора

Дефицит X фактора является очень редкой аутосомно-рецессивной коагулопатией с различной тяжестью симптомов. Расчетная частота составляет около 1 случая на 1 000 000. Клинический фенотип и уровень лабораторной активности достаточно слабо коррелируют между собой, поэтому лабораторная активность X фактора не может быть использована в качестве оценки тяжести заболевания [11]. В эксперименте с нокаутными мышами было показано, что полное отсутствие фактора X несовместимо с жизнью. В анализе мутаций пациентов с дефицитом X фактора в 2006 г. у 102 человек были обнаружены 29 различных мутаций, из которых 26 миссенс-мутаций, 2 делеции и 1 сплайсинговая мутация, при этом 15 мутаций были вновь возникшими [11].

Клиническая картина

Для пациентов с дефицитом фактора X характерна высокая частота тяжелых кровотечений, таких, например, как кровоизлияния в ЦНС — 21 %. Кровотечения могут дебютировать в любом возрасте, и они неспецифичны. Как правило, если активность FX менее 1 %, дебют геморрагического синдрома наблюдается на первом году жизни в виде тяжелых кровотечений из пуповинного остатка, гемартрозов и кровотечений в ЦНС, желудочно-кишечного кровотечения. Самой распространенной жалобой независимо от активности фактора были рецидивирующие носовые кровотечения. Меноррагии возникают почти у всех женщин, независимо от активности фактора. У пациентов с более высокой активностью фактора проявления кровоточивости могут быть гораздо мягче и ограничиваются появлением спонтанных экхимозов, кровотечениями после травмы или оперативного вмешательства [11].

Диагностика

Для дефицита X фактора характерна сочетанная гипокоагуляция по АЧТВ и ПВ в скрининговых тестах. Определение выраженности дефицита проводится при помощи исследования активности X фактора. Также рекомендовано проведение генетического анализа для поиска казуативных мутаций в гене *FX* [11].

Дефицит XI фактора

Фактор XI является проферментом для сериновой протеазы XIa. Циркулирует в плазме в концентрации

около 30 нМ (15–45 нМ) почти полностью как нековалентный комплекс с высокомолекулярным кинином. Период полужизни составляет около 52 ч. Синтезируется в печени [12].

Роль в гемостазе

В исходной теории внутреннего пути свертывания фактор XI переходит в свою активную форму под воздействием фактора XIIa и далее активирует IX фактор. Доказано, что дефицит XII фактора крови не приводит к кровотечениям и соответственно фактор XI, по всей видимости, активируется тромбином, а не XII фактором [12].

Ген XI фактора расположен на дистальном конце длинного плеча хромосомы 4 (4q35) и состоит из 15 экзонов (экзон 1, 2 — сигнальный пептид, экзоны 3–10 — эппл-домены, экзоны 11–15 — протеазные домены) [12].

Дефицит XI фактора — аутомно-рецессивная коагулопатия, которая в основном распространена у евреев-ашкенази. Обнаружено около 152 мутаций, приводящих к недостаточности фактора XI. Из них особо распространены следующие: Glu117stop у евреев-ашкенази, иракских евреев и арабов, Phe283Leu у евреев-ашкенази, Cys38Arg у басков и Cys128stop в Великобритании. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы имеют активность фактора < 15 Ед/дл, в то время как у гетерозигот его активность может варьировать от 25 до 70 Ед/дл или даже быть в пределах нормальных значений [12].

Клиническая картина

В большинстве случаев для дефицита XI фактора характерна индуцированная кровоточивость, в то время как спонтанные кровотечения, за исключением выраженных меноррагий, наблюдаются достаточно редко. В основном кровотечения бывают при травме или оперативном вмешательстве. Интересно, что в последнем случае кровотечения гораздо чаще регистрируются при проведении инвазивных манипуляций с повреждением тканей, содержащих активаторы фибринолиза, такие как слизистые ротовой, носовой полостей, а также урогенитального тракта. При этом такие операции как, например, аппендэктомия или циркумцизия могут происходить без значимых кровотечений, даже при условии тяжелого дефицита фактора XI. Интересным остается тот факт, что одинаковые провокации у одного и того же человека могут в разное время приводить или не приводить к кровотечению [12].

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании удлинения АЧТВ и последующем исследовании активности XI фактора. Также рекомендуется проводить генетический анализ для поиска казуативных мутаций. В исследовании израильских ученых было показано, что мутация Glu117Stop является предиктором образования ингибиторов к фактору XI [12].

Дефицит XIII фактора

Фактор свертывания XIII — фибрин-стабилизирующий фактор, представляет собой про-гамма-транслугтаминазу, которая циркулирует в плазме

как гетеротетрамер (FXIII-A₂B₂), состоящий из 2 субъединиц: носителя (FXIII-B₂) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A₂). Синтезируется частично в печени, частично в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах. Период полужизни составляет 9–12 дней [13].

Роль в гемостазе

XIII фактор активируется в основном тромбином. После активации ковалентно связывает 2 молекулы фибрина, таким образом участвуя в конечном этапе свертывания и стабилизации фибринового сгустка [13]. Дополнительно к своей роли в каскаде коагуляции FXIII имеет решающее значение в нескольких жизненно важных биологических процессах, включая ангиогенез, заживление ран, поддержание беременности, обмен веществ и защита сердечной мышцы [13]. Среди всех дефицитов факторов свертывания только дефицит FXIII и дефицит фибриногена связаны с потерей беременности [14].

Субъединица FXIII-A кодируется геном, состоящим из 15 экзонов и 14 интронов. Этот ген охватывает геномную область 160 kb и находится на хромосоме 6p24–25. Субъединица FXIII-B кодируется геном, расположенным на хромосоме 1q31–32.1 и состоит из 12 экзонов и 11 интронов и охватывает геномную область 28 kb [13].

Дефицит XIII фактора — редкая аутомно-рецессивная коагулопатия с частотой встречаемости около 1–2 на 1 000 000. Также считается, что дефицит XIII фактора крайне трудно поддается оценке и статистическому анализу в связи с тем, что стандартные тесты гемостаза — АЧТВ, ПВ, ТВ — не позволяют поставить диагноз, для его постановки требуется тест определения активности XIII фактора [13].

Классификация

Согласно Международному обществу тромбоза и гемостаза, различают 3 типа дефицита XIII фактора, построенные на определении активности и антигена субъединиц XIII фактора: количественный и качественный дефект субъединицы FXIII-A и FXIII-B [15]. Такая классификация нужна для подбора нужного концентрата, т. е. для возможных опций лечения и профилактики (табл. 1).

Клиническая картина

При дефиците XIII фактора наблюдается корреляция между активностью фактора и геморрагическим синдромом [13]. Так, геморрагический синдром у пациентов с активностью фактора ниже 1 % выражен достаточно сильно: у большинства больных, как правило, дебют кровотечений наблюдается в неонатальном периоде в виде кровотечения из пуповинного остатка (80 %), внутричерепного кровоизлияния (30 %), кровотечения со слизистых (30 %). Для пациентов с активностью фактора от 1 до 4 % характерна меньшая частота тяжелых кровотечений, но их доля также велика. В основном характерны кровотечения после травмы, межмышечные гематомы, носовые кровотечения, кровотечения в суставы. У пациентов с активностью фактора выше 4 % тяжелых кровотечений, как правило, не бывает. Беременные женщины

Таблица 1. Три типа дефицита XIII фактора

Table 1. Three types of factor XIII deficiency

Дефицит Deficit	Активность FXIII в плазме Activity FXIII in plasma	Антиген FXIII-A2B2 в плазме FXIII-A2B2 antigen in plasma	Антиген FXIII-A в плазме FXIII-A antigen in plasma	Антиген FXIII-B в плазме FXIII-B antigen in plasma	Активность FXIII на тромбоцитах FXIII activity on platelets	Антиген FXIII-A на тромбоцитах FXIII-A antigen on platelets
FXIII-A Type I	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	> 30 %	↓↓↓	↓↓↓
FXIII-A Type II	↓↓↓	↓-N	↓-N	> 30 %	↓↓↓	↓-N
FXIII-B	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	N	N

с активностью фактора менее 1 % не способны выносить плод и страдают от повторных эпизодов невынашивания беременности, поэтому им обязательно требуется профилактическая терапия [13].

Диагностика

При постановке диагноза акцент делается на семейном, геморрагическом анамнезе, важную роль играют также нормальные показатели стандартных коагулологических исследований. Международным сообществом тромбоза и гемостаза разработан специальный алгоритм постановки диагноза, основанный на определении типа и подтипа заболевания, активности и антигена субъединиц XIII фактора: количественный и качественный дефект субъединицы FXIII-A и FXIII-B [15]. Такая классификация нужна для подбора нужного концентрата, т. е. для возможных опций лечения и профилактики. Однако на территории Российской Федерации до сих пор не зарегистрирован ни один из концентратов FXIII, а лабораторная диагностика в подавляющем большинстве случаев ограничена определением только активности FXIII, в связи с чем практическое применение данного алгоритма не осуществимо.

Комбинированный дефицит V и VIII факторов

Комбинированный дефицит V и VIII факторов является крайне РК, встречающейся с частотой 1 на 1 000 000 [1]. Наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется одновременно низким уровнем как фактора V, так и фактора VIII (обычно активность составляет от 5 до 20 %). В отличие от истинного дефицита фактора V и фактора VIII, связанных с нарушением их синтеза, комбинированный дефицит V и VIII факторов связан с нарушением внутриклеточного траффика данных гликопротеинов. Лектин, связывающий маннозу 1 и белок множественного дефицита факторов свертывания 2 совместно с Ca^{2+} формируют комплекс, который переносит факторы V и VIII из эндоплазматического ретикула к аппарату Гольджи, соответственно при нарушении строения этого комплекса будет нарушен транспорт факторов, что приводит к снижению уровня факторов V и VIII, однако часть все равно переносится, и активность факторов не бывает ниже 5 % [16]. Впервые заболевание было описано в 1954 г. Комбинированный дефицит вызывается мутациями в генах *LMAN1* либо *MCFD2*.

В Иране распространенность данного дефицита выше, чем в общей популяции, и составляет приблизительно 1 на 100 000 [1].

Клиническая картина

Одновременное снижение V и VIII факторов не усиливает геморрагический синдром по сравнению с отдельными дефицитами данных факторов. Геморрагические проявления достаточно широко варьируют, при этом преобладают проявления умеренной кровоточивости: кожный геморрагический синдром, чаще в виде экхимозов, рецидивирующие носовые, десневые кровотечения, меноррагии и кровотечения после оперативных вмешательств, травм; тяжелые кровотечения встречаются крайне редко [16].

Диагностика

Диагноз устанавливается по стандартным коагулологическим тестам: наблюдается удлинение АЧТВ и ПВ, далее измеряется активность и антиген фактора V и всегда обязателен контроль активности VIII фактора, далее рекомендован поиск мутаций в генах *LMAN1* либо *MCFD2* [16].

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов

Витамин К-зависимые факторы — II, VII, IX, X, а также протеины C, S и Z. Все эти факторы требуют γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты для обеспечения связывания с кальцием и присоединения к фосфолипидным мембранам. Процесс γ -карбоксилирования катализируется печеночной γ -глутамилкарбоксилазой, требующей редуцированного витамина K в качестве кофактора. Во время γ -карбоксилирования КН2 превращается в эпоксид витамина K, который восстанавливается до КН2 при помощи витамин К-эпоксидредуктазного комплекса. Наследственная дисфункция γ -глутамилкарбоксилазы или витамин К-эпоксидредуктазного комплекса приводит к секреции слабо карбоксилированных витамин К-зависимых факторов свертывания, а также протеинов C, S, Z и белков, участвующих в построении скелета, — остеокальцина и матричного белка Gla [17].

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов — крайне редкая аутосомно-рецессивная коагулопатия, описано около 30 случаев по всему миру [17]. Известны 2 гена, которые ответственны за дефицит витамин К-зависимых факторов: ген, коди-

рующий γ -глутамилкарбоксилазу (*GGCX*), расположен на хромосоме 2p12 и ген, ответственный за витамин К-эпоксидредуктазу (*VKORC1*), расположен на хромосоме 16p11.2 [17].

Клиническая картина

Клиническая картина достаточно сильно варьирует: у детей наблюдаются кровотечения в ЦНС, из пуповинного остатка, спонтанные гемартрозы, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, у взрослых чаще встречаются кровотечения со слизистых, появление экхимозов и послеоперационные кровотечения. Как правило, тяжелые кровотечения бывают при активности факторов ниже 5 % [17]. Также у некоторых пациентов встречаются скелетные аномалии, такие как гипоплазия носа, дисплазия эпифизов костей, связанные с тем, что дисфункция γ -глутамилкарбоксилазы приводит к секреции слабокарбоксилированных белков остеокальцина и матричного белка Gla, вызывая скелетные аномалии [18].

Мутации в гене *GGCX* вызывают комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов — тип I. Мутации в гене *VKORC1* вызывают комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов — тип II.

Диагностика

Лабораторно наблюдается значительное удлинение АЧТВ и ПВ вследствие неравномерного снижения активности всех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также характерно снижение активности таких естественных антикоагулянтов, как протеины С, S и Z. После исключения других причин дефицита витамина К, таких как заболевания печени, синдромы мальабсорбции, прием варфарина, антибактериальных или противосудорожных препаратов и некоторых других, рекомендуется провести поиск казуативных мутаций в генах *VKORC1* и *GGCX* [17].

Дефицит XII фактора — фактора Хагемана

Дефицит XII фактора — фактора Хагемана был впервые описан Оскаром Ратноффом и Джоном Колопи в 1954 г. Они обследовали 37-летнего пациента Хагемана, которому предстояло проведение хирургического вмешательства. По результатам рутинного скрининга у больного было выявлено значительное увеличение времени свертывания по Ли—Уайту, при этом симптомов повышенной кровоточивости у него не наблюдалось. Далее к плазме пациента были добавлены все известные факторы свертывания человека, и с каждым из них не происходила коррекция времени свертывания, из чего Ратнофф сделал вывод, что у Хагемана отсутствует неизвестный фактор свертывания, который он и назвал его именем [19].

Фактор XII представляет собой гликопротеин 80 кДа с концентрацией в плазме примерно 40 мкг/мл (500 нмоль/л) [20]. Синтезируется в основном в печени, есть данные о синтезе фактора лейкоцитами [21]. Имеет длину 596 аминокислот и состоит из 2 цепей: тяжелой (353 остатка) и легкой (243 остатка), удерживаемых вместе дисульфидной связью. Ген XII фактора

расположен на длинном плече 5-й хромосомы 5q35.3, занимает 12 кб и состоит из 13 интронов и 14 экзонов. Распространенность данного дефицита составляет приблизительно 1 на 1 000 000 [20].

XII фактор существует в 2 формах: профермент и активированный белок (XIIa). Активация профермента и переход его в активную форму осуществляется в плазме при контакте с отрицательно заряженной поверхностью: это либо чужеродные микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибы, паразиты), либо искусственная поверхность (катетер, стекло, инородный предмет) [22].

В 1991 г. в исследовании швейцарских ученых на примере 74 пациентов с дефицитом XII фактора было показано, что, несмотря на сниженную активность данного фактора, геморрагического синдрома не наблюдалось ни у одного из них, что позволило сделать вывод: дефицит XII фактора не ассоциирован с повышенной кровоточивостью и, соответственно, не требует никакой терапии и разработки специфического концентрата [23]. Дальнейшие исследования показали, что дефицит прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, которые участвуют в активации «контактного» пути свертывания, также не ассоциирован с кровоточивостью. Это было показано как на животных моделях [23], так и у человека [24]. Таким образом, можно сделать вывод, что фактор XII не играет важной роли в остановке кровотечений. Некоторые исследования показали, что фактор XII может являться критическим инициатором тромбоза на искусственных поверхностях, таких как катетеры, которые преимущественно изготавливаются из полиуретанов, политетрафторэтилена [24]. Кроме того, FXII также может играть важную протромботическую роль в определенных группах пациентов, таких как больные с явными протромботическими состояниями: атеросклероз, тяжелые бактериальные инфекции [22].

Следующим вопросом, который заинтересовал ученых, было влияние протективного эффекта дефицита XII фактора на риск образования венозных и артериальных тромбозов без сопутствующих геморрагических проявлений. По данным исследований, проведенных на мышах, дефицит XII фактора, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, связан со сниженным риском тромбоза без повышенной кровоточивости [25]. В эксперименте, проведенном в 2005 г. на мышах, было показано, что дефицит XII фактора защищает от образования артериальных, венозных тромбозов, а также ишемического инсульта [26]. Дефицит XII фактора уменьшает формирование тромба и в артериальных, и в венозных моделях тромбоза, без очевидного эффекта на нормальный гемостаз [27].

Открытие протективного эффекта дефицита XII фактора на риск образования венозных и артериальных тромбозов без сопутствующих геморрагических проявлений послужило стимулом для разработки препарата ингибитора фактора XIIa — rHA-Infestin-4.

В 2014 г. Yiming Xu et al. провели исследование применения гНА-Infestin-4 на кроликах и крысах с оценкой влияния на формирование тромба. Результатами исследования стали выводы, что гНА-Infestin-4 вызывает дозозависимое и заметное уменьшение массы тромба в модели тромбоза (артериовенозный шунт), сопровождающееся минимальными геморрагическими осложнениями. Таким образом, угнетение фактора XIIa препаратом гНА-Infestin-4 может иметь выраженный антитромботический эффект, без влияния на гемостаз, и в дальнейшем возможно его применение, например, у пациентов с длительно персистирующими центральными венозными катетерами и другими факторами риска тромбоза [28].

Заключение

Для постановки диагноза РК требуется тщательная оценка клинических данных, наличие хорошо оснащенной лаборатории. Клинические исследования для редких дефицитов факторов ограничены их низкой распространенностью в популяции. Геморрагические проявления РК разнообразны, и на данный момент не представляется возможным выделить специфический симптом, указывающий на конкретный дефицит фактора. В сравнении с гемофилией при редких дефицитах факторов свертывания наблюдается более высокая частота носовых кровотечений, кровотечений из пуповинного остатка, при этом гемартрозы, кровотечения в мышцы встречаются гораздо реже,

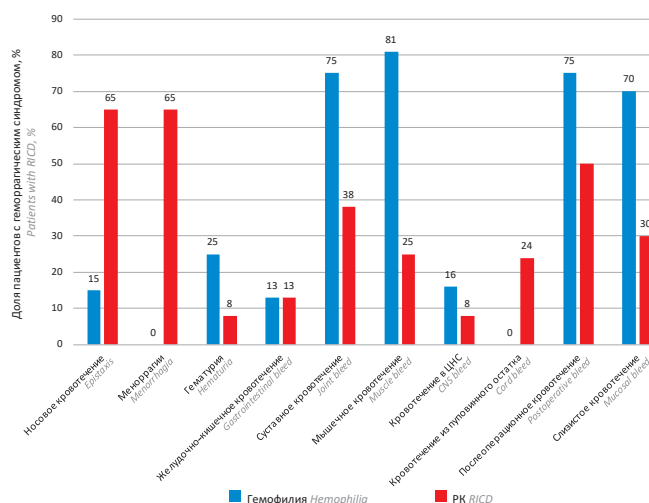


Рис. 2. Виды кровотечений при РК и гемофилии [1]. Сравнение симптомов кровоточивости при РК и гемофилии. Доля пациентов из Ирана ($n = 750$) — гомозигот по аутосомно-рецессивным заболеваниям, кто хотя бы раз проявил симптомы кровоточивости (■), в сравнении с пациентами с гемофилией с активностью фактора VIII менее 10 % (■)

Fig. 2. Bleeding symptoms in RICD patients versus hemophiliacs [1]. Percentage of Iranian patients ($n = 750$) presumably homozygous for recessively inherited coagulation disorders who had a given bleeding symptom at least once (■), compared with hemophilia A Iranian patients with comparable factor VIII deficiency, less than 10 % in plasma (■)

чем кровотечения со слизистых (рис. 2). Наиболее часто жизнеугрожающие кровотечения, такие как кровотечение из пуповинного остатка, кровотечения в ЦНС, гематомы в мягкие ткани и гемартрозы,

Таблица 2. Клиническая характеристика РК [1]

Table 2. Clinical symptoms of RICD [1]

Фактор Factor	Частые клинические проявления Main bleeding symptoms	Активность фактора, достаточная для обеспечения гемостаза Activity for haemostasis	Период полужизни Plasma half-life
Фибриноген Fibrinogen	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы, слизистые, невынашивание плода, редко тромбоз Umbilical cord bleeding, mucosal tract, joint, first-trimester abortion, rare thrombosis	50 мг/дл 50 mg/dl	2–4 дня 2–4 days
Протромбин Prothrombin	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы и со слизистых Umbilical cord bleeding, joint, mucosal tract	20–30 %	3–4 дня 3–4 days
V	Кровотечение со слизистых Mucosal tract bleeding	15–20 %	36 ч 36 h
VII	Кровотечение со слизистых, в суставы, в мышцы Mucosal tract, joint, muscles	15–20 %	4–6 ч 4–6 h
X	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы, в мышцы Umbilical cord bleeding, joint, muscles	15–20 %	40–60 ч 40–60 h
XI	Посттравматическое кровотечение Postoperative bleed	15–20 %	40–70 ч 40–70 h
XIII	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы, в ЦНС, невынашивание плода Umbilical cord bleeding, joint, CNS bleeding, abortion	2–5 %	11–14 дней 11–14 days
V + VIII	Кровотечение со слизистых Mucosal tract bleeding	15–20 %	36 ч для V фактора и 10–14 ч — для FVIII FV – 36 h FVIII – 10–14 h
Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов Multiple deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors	Кровотечение из пуповинного остатка, в ЦНС Umbilical cord bleeding, CNS bleeding	15–20 %	См. указанные выше факторы See upper

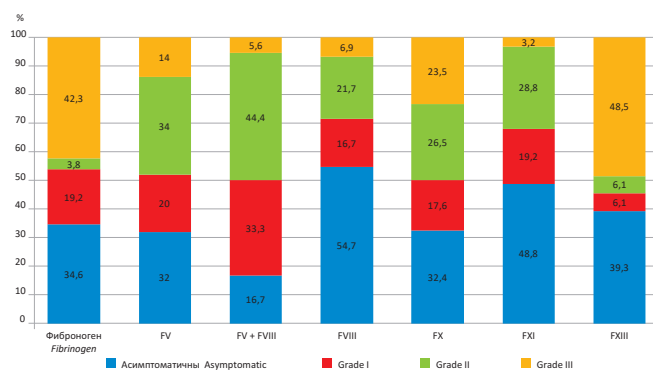


Рис. 3. Тяжесть геморрагических проявлений при РК [29]

Fig. 3. Severity of hemorrhagic manifestations in RICD [29]

возникают при дефицитах протромбина, X и XIII факторов (табл. 2). Невынашивание беременности является частым при афибриногемии и дефиците XIII фактора. В целом тяжесть геморрагических проявлений при РК меньше, но при этом есть отдельные дефициты, при которых наблюдаются жизнеугрожающие состояния, требующие неотложной терапии и профилактики (рис. 3).

Особняком среди РК стоит дефицит XII фактора. Убедительно продемонстрировано, что его дефицит не приводит к геморрагическому синдрому [23]. В то же время была открыта роль данного фактора в тромбообразовании и его возможном антитромботическом эффекте [28].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mannucci P.M., Duga S., Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52. PMID: 15138162.
- Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125(13):2052–61. PMID: 25712993.
- de Moerloose P., Casini A., Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:585–95. PMID: 23852822.
- Lak M., Keihani M., Elahi F., Peyvandi F., Mannucci P.M. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999;107(1):204–6. PMID: 10520042.
- Mackie I.J., Kitchen S., Machin S.J., Lowe G.D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on Fibrinogen Assays. *Br J Haematol* 2003;121(3):396–404. PMID: 12716361.
- Lancellotti S., De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):367–81. PMID: 19598065.
- Tabibian S., Shiravand Y., Shams M., Safa M., Gholami M.S., Heydari F., Ahmadi A., Rashidpanah J., Dorgalaleh A. A comprehensive overview of coagulation factor V and congenital factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(5):523–43. PMID: 31121608.
- Mariani G., Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):400–6. PMID: 20391303.
- Girolami A., Berti de Marinis G., Bertozzi I., Peroni E., Tasinato V., Lombardi A.M. Discrepant ratios of arterial vs. venous thrombosis in hemophilias A and B as compared to FVII deficiency. *Eur J Haematol* 2013;91(2):152–6. PMID: 23621110.
- Wojciechowski V.V., Calina D., Tsarouhas K. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective. *Daru* 2017;25(1):10. PMID: 28416008.
- Menegatti M., Peyvandi F. Factor X Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):407–15. PMID: 19598069.
- Duga S., Salomon O. Factor XI deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):416–25. PMID: 19598070.
- Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.
- Inbal A., Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(2):171–4. PMID: 12709920.
- Köhler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R., Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011;9(7):1404–6. PMID: 22946956.
- Spreafico M., Peyvandi F. Combined factor V and factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):390–9. PMID: 19598067.
- Brenner B., Kuperman A.A., Watzka M., Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):439–46. PMID: 19598072.
- Boneh A., Bar-Ziv J. Hereditary deficiency of vitamin K dependent coagulation factors with skeletal abnormalities. *Am J Med Genet* 1996;65:241–3. PMID: 9240751.
- Ratnoff O.D., Colopy J.E. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest* 1955;34:602–13. PMID: 14367514.
- Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb Res* 2010;125(3):210–5. PMID: 20022081.
- Stavrou E.X., Fang C., Bane K.L., Long A.T., Naudin C., Kucukal E., Gandhi A., Brett-Morris A., Mumaw M.M., Izadmehr S., Merkulova A., Reynolds C.C., Alhalabi O., Nayak L., Yu W.-M., Qu C.-K., Meyerson H.J., Dubyak G.R., Gurkan U.A., Nieman M.T., Gupta A.S., Renné T., Schmaier A.H. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest* 2018;128:944–59. PMID: 29376892.
- Colman R.W., Schmaier A.H. Contact activation: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood* 1997;90:3819–43. PMID: 9354649.
- Lämmle B., Willemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1991;65(2):117–21. PMID: 1905067.
- Yau J.W., Stafford A.R., Liao P., Fredenburgh J.C., Roberts R., Weitz J.I. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2011;118(25):6667–74. PMID: 21937693.
- Renné T., Pozgajová M., Grüner S., Schuh K., Pauer H.-U., Burfeind P., Gailani D., Nieswandt B. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005;202:271–81. PMID: 16009717.
- Merkulov S., Zhang W.-M., Komar A.A., Schmaier A.H., Barnes E., Zhou Y., Lu X., Iwaki T., Castellino F.J., Luo G., McCrae K.R. Deletion of murine kininogen gene 1 (mKng1) causes loss of plasma kininogen and delays thrombosis. *Blood* 2008;111:1274–81. PMID: 18000168.
- Revenko A.S., Gao D., Crosby J.R., Bhattacharjee G., Zhao C., May C., Gailani D., Monia B.P., MacLeod A.R. Selective depletion of plasma prekallikrein or coagulation factor XII inhibits thrombosis in mice without increased risk of bleeding. *Blood* 2011;118(19):5302–11. PMID: 21821705.
- Xu Y., Cai T.Q., Castriota G., Zhou Y., Hoos L., Jochnowitz N., Loewigkeit C., Cook J.A., Wickham A., Metzger J.M., Ogletree M.L., Seiffert D.A., Chen Z. Factor XIIa inhibition by Infestin-4: *in vitro* mode of action and *in vivo* antithrombotic benefit. *Thromb Haemost* 2014;111(4):694–704. PMID: 24336918.
- Peyvandi F., Palla R., Menegatti M., Siboni S.M., Halimeh S., Faeser B., Pergantou H., Platakouki H., Giangrande P., Peerlinck K., Celkan T., Ozdemir N., Bidlingmaier C., Ingerslev J., Giansily-Blaizot M., Schved J.F., Gilmore R., Gadisseur A., Benedik-Dolnicar M., Kitanovski L., Mikovic D., Musallam K.M., Rosendaal F.R.; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):615–21. PMID: 22321862.

Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции

А.Р. Волкова¹, Х.М. Вахитов¹, Э.В. Кумирова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, Республика Татарстан, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

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

Контактные данные: Алина Рамиловна Волкова Alinarsali@gmail.com

Злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест в структуре детской смертности. В представленной статье приведен обзор современных сведений об эпидемиологических особенностях и системах учета онкологических заболеваний у детей в России и мире. Описанные методологии регистрации случаев детского рака в развитых странах могут служить ориентиром в совершенствовании отечественной детской онкологической службы.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, распространенность, канцер-регистры, классификация детских злокачественных новообразований

Для цитирования: Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):64–9.

Children's malignancies and their accounting: global and domestic trends

A.R. Volkova¹, Kh.M. Vakhitov¹, E.V. Kumirova²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova Str., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, 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

Malignant neoplasms occupy one of the leading places in the structure of infant mortality. This article provides an overview of current information on the epidemiological features and systems of cancer accounting in children in Russia and the world. The described methodologies for reporting cases of childhood cancer in developed countries can serve as a guideline for improving the domestic pediatric oncology service.

Key words: children, malignant neoplasms, prevalence, cancer registers, classification of childhood malignancies

For citation: Volkova A.R., Vakhitov Kh.M., Kumirova E.V. Children's malignancies and their accounting: global and domestic trends. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):64–9.

Информация об авторах

А.Р. Волкова: аспирант кафедры госпитальной педиатрии КГМУ, e-mail: Alinarsali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>
Х.М. Вахитов: д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии КГМУ, e-mail: vhakim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>
Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Information about the authors

A.R. Volkova: Post-Graduate Student of the Department of Pediatrics of Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alinarsali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>

Kh.M. Vakhitov: Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Pediatrics Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vhakim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>

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

Вклад авторов

А.Р. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы
Х.М. Вахитов: составление резюме, научное редактирование статьи, литературное редактирование
Э.В. Кумирова: научное редактирование статьи

Authors' contributions

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

Kh.M. Vakhitov: composing a resume, scientific edition of the article, literary editing

E.V. Kumirova: 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.

Благодарность

Мы благодарим врача-детского онколога Рафаэля Закариевича Шаммасова.

Thanks

We thank Pediatric Oncologist Rafael Z. Shammasov.

Доля злокачественных новообразований (ЗНО) среди заболевших детей всех возрастных групп составляет менее 1 %, а общий показатель заболеваемости раком в мире колеблется от 50 до 200 случаев на 1 млн детского населения [1, 2]. Несмотря на относительно редкую встречаемость, рак является 2-й по значимости причиной в структуре детской смертности в развитых странах, следуя сразу за травмами. В Российской Федерации (РФ) ЗНО стоят на 5-м месте среди причин смерти детского населения от 0 до 17 лет после осложнений в перинатальном периоде, травм и отравлений, врожденных аномалий и болезней нервной системы [3].

Для контроля распространенности детского рака в мире проводятся эпидемиологические исследования, благодаря которым оцениваются уровни риска развития того или иного ЗНО в различных группах населения [4]. Осуществление этих исследований невозможно без популяционных канцер-регистров, функционирующих на основании международных стандартов и рекомендаций. Первые канцер-регистры создавались в 40–50-х годах XX века для оценки распространенности рака в популяции. В современной медицине они играют ведущую роль в мониторинге выживаемости, эффективности различных программ профилактики, скрининга и ранней диагностики ЗНО, объема и качества оказания медицинской помощи. Представляя собой специальные программы сбора, хранения и анализа информации о раке в определенной популяции, они позволяют оценить выживаемость в регионах в зависимости от вида лечения и своевременности проведения диагностических мероприятий в каждом конкретном случае и в регионе в целом [5]. На современном этапе развития детской онкологической службы, когда программы ранней диагностики и скрининга включены практически во все международные и национальные стратегии по борьбе со ЗНО, четкий учет и регистрация пациентов являются основой для их реализации, так как позволяют оптимизировать маршрутизацию больных, спрогнозировать объем потребления медицинских услуг, оценить необходимый уровень подготовки персонала и организовать центры паллиативной помощи [6, 7].

В РФ существуют свои особенности по учету ЗНО, как в целом по стране, так и по отдельным ее регионам. Во многом это обусловлено тем, что система диагностики и терапии онкологических заболеваний у детей в настоящее время базируется на традиционных подходах, когда верификация диагноза и выбор программного лечения происходят в основном на уровне референсных федеральных центров, что позволяет проводить терапию и отслеживать контроль отве-

та на нее по современным стандартам и протоколам. С другой стороны, отсутствие актуальных диагностических подходов и молекулярно-генетических методов в регионах не позволяет сократить время между моментом первичного обращения пациента к специалисту, установлением окончательного диагноза и стартом терапевтической программы [8].

Сведения обо всех онкологических заболеваниях фиксируются в едином регистре, который состоит из 2 сегментов. Первый — территориальные популяционные раковые регистры (РР) — предназначен для учета всех случаев ЗНО в субъектах РФ. Он организован в онкологических диспансерах. Второй сегмент — федеральный — объединяет и обрабатывает деперсонифицированные, согласно требованиям Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных», сведения всех территориальных популяционных РР [9, 10].

РР РФ функционирует на базе информационно-аналитической системы «Канцер-регистр», которая была разработана в 1999 г. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Эта система соответствует рекомендациям Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) и Международной ассоциации РР (International Association of Cancer Registries — IACR). Она имеет возможность пересылки сведений из РР субъекта РФ на сервер Минздрава России в объединенную базу данных РР РФ. Анализ статистического материала выполняется подсистемой “online analytical processing”. РР РФ содержит сведения о более чем 5 млн случаев заболеваний, укладываемых в рубрику C00–D09 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), вне зависимости от генеза опухоли, пола и возраста заболевших [9, 10].

Важным условием успешного функционирования канцер-регистров, как и любых систем учета, является сопоставимость их данных. Она достигается введением общих правил сбора и обработки информации. Особенно значимо использование единой системы классификации и кодирования [5].

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения для классификации детских опухолей должны использоваться не топографические (C00–C97) коды МКБ-10, а морфологические коды Международной классификации онкологических болезней (International Classification of Diseases for Oncology, 3-го пересмотра — ICDO-O-3). В соответствии с данными рекомендациями разработана и изложена Международная классификация опухолей детей (International Classification of Childhood Cancer —

ICCC), которая на сегодня является стандартизированным методом систематизации эпидемиологических данных о детских ЗНО. Она базируется на гистологическом типе новообразования в отличие от классификации ЗНО взрослых, основанной на локализации первичной опухоли. Обновленная в 2008 г. (ICCC-3) классификация опирается на системы правил, номенклатуры и кодирования (морфология, топография, биологическое поведение), используемые в ICDO-O-3. Она имеет трехуровневую иерархическую систему: 1-й уровень включает в себя 12 основных диагностических групп ЗНО, 2-й — объединяет 47 подгрупп, а 3-й представляет собой еще более расширенную классификацию. ICCC-3 включает в состав только злокачественные новообразования за исключением незлокачественных интракраниальных и интраспинальных опухолей [5].

Стратификацию опухолей в соответствии с данной классификацией смогли реализовать государства с высоким уровнем жизни. Однако в большинстве развивающихся стран до настоящего времени используются подходы на основе устаревших критериев ввиду малодоступности высокотехнологичных диагностических методов. Это также является ведущей причиной того факта, что некоторые виды опухолей не верифицируются, искажая общую картину распространенности ЗНО. Отсутствие единого подхода к диагностике ЗНО определяет трудности и в лечебной тактике. Использование международной классификационной системы особенно важно в детской онкологии, где в силу малого числа случаев необходимы строгие процедуры для обеспечения сравнимости данных.

Существует 2 свода правил по кодированию ЗНО, разработанных программой регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results program — SEER) в США и IACR — в Европе. Но многими детскими канцер-регистрами солидные опухоли кодируются по правилам IACR, а ЗНО гемопоэтической и лимфоидной систем — по правилам программы SEER. Это объясняется тем, что принципы шифрования последней наиболее точно отражают Международную классификацию множественных ЗНО гемопоэтической и лимфоидной систем, что имеет большое значение, так как заболеваемость ими, по данным Автоматизированной информационной системы онкологических заболеваний у детей (Automated Childhood Cancer Information System — ACCIS), имеет статистически значимую тенденцию к росту [5].

В настоящее время в рамках ряда проектов проводится анализ объединенных данных канцер-регистров, оцениваются популяционные показатели заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции.

Программа SEER обрабатывает данные 18 регистров США, характеризуя распределение по времени

заболеваемости, распространенности и смертности при всех видах ЗНО в соответствующих регионах. Показатель заболеваемости раком SEER стандартизирован по возрасту, что корректирует распределение случаев рака внутри или среди групп населения и позволяет его сравнивать между представителями различных рас и районов проживания. Например, стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком можно сравнить между Гавайями и Ютой, даже если на Гавайях средний возраст населения выше. Корректировка по возрасту также позволяет сравнивать показатели заболеваемости по календарному периоду независимо от изменения возрастной структуры групп риска с течением времени [11].

ACCIS — признанный информационный ресурс, существующий с 1970 г. Система содержит сведения о заболеваемости раком и выживаемости детей и подростков в 19 европейских странах. Она объединяет информацию более 100 популяционных регистров. Все сведения централизованно валидируются. Часть данных проверяется автоматически и разделяется с использованием специального внутреннего программного обеспечения на основе инструментов IARC/IACR и ICD-O-3. Опухоли классифицируются в соответствии с ICCC. Информация о методах регистрации, структуре онкологической заболеваемости и временных тенденциях валидируется научным комитетом ACCIS. Эта база данных используется для оценки тенденций заболеваемости раком за различные временные периоды в Европе и анализа географических особенностей в популяции детей (возраст — 0–14 лет) и подростков (возраст — 15–19 лет). Программа стимулирует научные исследования и определяет политику общественного здравоохранения. Проект ACCIS одобрен этической комиссией IARC 17 июня 2015 г., им же он координируется и финансово поддерживается [12–14].

Исследовательская программа по выживаемости и курации онкологических больных в Европе (EUROPEAN Cancer REGistries based study of cancer patients' survival — EURO CARE) — коалиционный исследовательский проект, организованный в 1989 г. по инициативе 2 исследовательских институтов Istituto Nazionale Tumori (Милан, Италия) и Istituto Superiore di Sanità (Рим, Италия), при участии большого количества популяционных канцер-регистров Европы. Целью проекта является современное описание временных тенденций и географических различий показателей выживаемости в европейских странах, оценка распространенности ЗНО и изучение различных терапевтических программ. Текущее издание EURO CARE-5 содержит данные более 21 млн онкологических пациентов, предоставленных 116 РР из 30 европейских стран [15, 16].

К сожалению, в настоящее время сохраняется ряд проблем в разной степени актуальных для отдельных регионов мира. В первую очередь они связаны с финансовыми возможностями последних по обе-

спечению диагностики и лечения ЗНО. Показатели выживаемости определяются социально-экономическим благополучием каждой отдельной страны. Анализ выживаемости при ЗНО требует накопления данных не только за длительный период времени, но и наблюдений за достаточно большой численностью детского населения.

По данным IARC, каждый год в мире регистрируется около 215 тыс. случаев ЗНО среди детей младше 15 лет и примерно 85 тыс. среди подростков от 15 до 19 лет. Эти выводы сделаны на основании результатов изучения сведений канцер-регистров различных государств [17].

Показатели заболеваемости и смертности от ЗНО по всему миру варьируют в силу разной степени доступности адекватной диагностики и лечения. Например, у детей в возрасте 0–14 лет в районах к югу от Сахары и Индии показатель заболеваемости составляет менее 10 на 100 тыс., а в некоторых группах населения Северной Америки и Европы и США — более 15 на 100 тыс. Как было отмечено выше, разность этих сведений может быть также связана с различиями в системах учета.

По данным национальных канцер-регистров США, Канады, Германии, Финляндии и Австралии, общая заболеваемость ЗНО в 2000-х годах составляла 15,5–17 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет, соотношение мальчики:девочки было 1:2; возрастной пик приходился на детей первого года жизни (23–24 на 100 тыс.) [4]. В 2000–2010-х годах общий показатель заболеваемости составил 14 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 15,6 на 100 тыс. в возрасте 0–19 лет. Частота ЗНО в целом оказалась немного выше у мальчиков, соотношение полов — 1,17 в возрастной группе 0–14 лет и 1,14 в возрастной группе 0–19 лет. При этом оно варьировалось в зависимости от возраста, региона и диагностической группы: во всех регионах соотношение мальчики:девочки колебалось от 1,1 до 1,4 в возрасте 0–19 лет, за исключением возрастной группы 15–19 лет среди коренных жителей США и в Восточной Азии, где оно составило 0,9 и 1 соответственно. Наибольшая величина соотношения полов отмечена в группе 5–9 лет в Южной Азии — до 1,7 (Индия). Надо отметить, что ЗНО почки и эпителиальные опухоли чаще встречались у девочек во всех возрастных группах. ЗНО половых клеток и гонад также чаще наблюдались у девочек, чем у мальчиков в возрастной группе 0–14 лет [18].

В США заболеваемость раком у детей составляет 18,7 на 100 тыс. детей в возрасте от рождения до 19 лет. В возрасте от рождения до 14 лет гемобластозы наблюдаются примерно в 30 % всех случаев рака у детей, за ними следуют опухоли центральной нервной системы (ЦНС) — 26 %, лимфомы — 11 %, саркомы мягких тканей — 6 %, нейробластома — 6 %, опухоль Вильмса — 5 % и лимфома Ходжкина — 5 %. Многочисленные редкие типы опухолей составляют оставшуюся долю ЗНО. В возрасте от 15 до 19 лет лимфома является наибо-

лее распространенным ЗНО, на ее долю приходится 21 % раковых заболеваний в этой возрастной группе, за которыми следуют опухоли ЦНС — 17 %, гемобластозы — 14 %, опухоли половых клеток — 12 %, опухоли щитовидной железы — 11 % и меланома — 5 % [19].

Высокие показатели выживаемости достигаются достаточно медленно даже в развитых странах. Так, в США 5-летняя выживаемость детей возросла с 58 % в 1974–1977 гг. до 81,8 % в 2003–2009 гг. и до 83,4 % в 2008–2014 гг. [20, 21]. При этом максимальная выживаемость наблюдалась у пациентов с лимфомой Ходжкина (96,9 %) и раком щитовидной железы (99,6 %), минимальная — у пациентов с опухолями ЦНС (72,1 %) и саркомами мягких тканей (71,6 %). По данным исследования EURO CARE-5, выживаемость детей в Западной Европе в среднем возросла с 76,1 % в конце 1990-х годов до 79,1 % в 2007 г. К 2013–2014 гг. она составила уже около 85 % [15, 22]. В Восточной Европе наибольший рост этого показателя наблюдался в период с 2001 по 2007 г. — 65,2 % и 70 % соответственно. На сегодня сохраняется тенденция к его повышению, хотя по сравнению с выживаемостью детей со ЗНО в Западной Европе он остается ниже на 10 %.

«Золотым стандартом» выживаемости детей в Европе является Германия: в этой стране общая 5-летняя выживаемость составляет 85 % — по данным доклада Ассоциации регистров онкологических заболеваний населения Германии и Института Роберта Коха «Рак в Германии 2013/2014», опубликованного в 2018 г. [21]. Улучшение показателей выживаемости особенно заметно при таких видах ЗНО, как гемобластозы, лимфома Ходжкина, гонадные и почечные опухоли [4].

На конец 2018 г. под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях РФ находились около 27 тыс. детей — это почти на 40 % больше, чем десятилетие назад. При этом за последнее десятилетие в России не наблюдается статистически значимого прироста онкологической заболеваемости. В 2018 г. в стране было выявлено более 3,8 тыс. случаев ЗНО у детей — это менее 1 % впервые выявленных опухолей пациентов всех возрастных категорий. В то же время доля детей занимает около 6 % среди всех заболевших злокачественными заболеваниями лимфатической и кроветворной ткани. На 2018 г. «грубый» показатель детской онкологической заболеваемости в России составлял 12,7 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 15 лет и 12,9 на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 17 лет [23]. Его максимальный уровень зафиксирован в возрастной группе от 0 до 4 лет: 19,1 — у мальчиков и 16,8 — у девочек. Наиболее высокая заболеваемость детей раком наблюдается в Рязанской области, республиках Алтай, Коми, Калининградской, Белгородской областях, Санкт-Петербурге. В течение последнего десятилетия структура заболеваемости ЗНО детского населения России остается прежней: лидирующее место занимают гемобластозы,

удельный вес которых варьируется в зависимости от возрастной группы: в группе 0–4 года он составляет 43,6 %, 5–9 лет – 53,8 %, 10–14 лет – 49,1 %; за ними следуют солидные опухоли – 52,4 %, их наиболее частыми локализациями являются головной мозг и другие отделы нервной системы – 16,8 %, далее почка – 6,3 %, при этом удельный вес рака почки в структуре общей заболеваемости детей младшей возрастной группы (0–4 года) выше – 9,2 %; затем следуют мягкие ткани – 5,5 %, кости и суставные хрящи – 3,9 %, глаз и его придаточный аппарат – 3,2 %, щитовидная железа – 1,5 %, яичник – 1,1 %, яичко – 0,6 %. На 2018 г. детская смертность от ЗНО в РФ составляет 2,8 на 100 тыс. населения в возрасте от 0 до 18 лет [23]. Максимальные показатели смертности имеют ЗНО оболочек головного и спинного мозга – 0,95, кроветворной и лимфатической ткани – 0,94, в том числе лейкозы – 0,77. Следует отметить, что показатель смертности в России является основным критерием эффективности онкологической помощи детям, так как результаты анализа выживаемости публикуются в основном по отдельным лечебным учреждениям или исследовательским группам [21].

Снижение смертности от детского рака было одним из главных достижений медицины XX века, она продолжает снижаться и в XXI веке: в развитых странах, таких как США, общая смертность сократилась более чем на 50 % в период с 1975 по 2010 г., а общая выживаемость при раке у детей в настоящее время составляет приблизительно 80 % [19]. В связи с данным фактом, становится очевидной необходимость разработки программ по наблюдению, реабилитации и уходу за растущим числом выживших больных

раком. Существование данной группы пациентов предполагает, что факторы риска (лечение, наследственность, экологические факторы, сам факт перенесенного онкологического заболевания) могут быть идентифицируемыми. Например, риск острого миелобластного лейкоза с транслокацией 9;11 составляет приблизительно 3–6 % в течение 5 лет после терапии, включающей применение высоких доз этопозиды или алкилирующего агента, а риск возникновения вторичного ЗНО в течение 20 лет после перенесенного острого лимфобластного лейкоза составляет приблизительно 10 % [24–26].

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные указывают на значительные отличия в системах учета ЗНО в различных регионах мира. В подавляющем большинстве данный факт связан с различным бюджетом стран, что обуславливает значительные статистические различия в показателях заболеваемости и смертности от ЗНО среди детского населения. Представленная статистика не полностью отражает эпидемиологическую ситуацию по ЗНО у детей в РФ, что связано с отсутствием в большинстве регионов страны отдельных детских канцер-регистров, основанных на современных диагностических подходах, осуществление которых зависит от региональных бюджетов и развитости медицинской инфраструктуры. Хотя в регионах России действуют территориальные канцер-регистры, данные популяционной выживаемости детей, имеющих злокачественные опухоли, крайне скудны. На наш взгляд, опыт ведения и учет детских онкологических заболеваний в развитых странах может служить ориентиром в развитии отечественной детской онкологической службы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Заболеваемость детского населения России 0–14 лет в 2017 году. Статистические материалы. Часть V. С. 5–9. [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Child morbidity in Russia 0–14 years, 2017. Statistical materials. Part V. Pp. 5–9. (In Russ.).]
2. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Canc* 2010;127(12):2893–917. doi: 10.1002/ijc.25516.
3. Рыков М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации. *Онкопедиатрия* 2017;4(4):234–45. doi: 10.15690/onco.v4i4.1810. [Rykov M.Yu. Mortality of children from malignant neoplasms in the Russian Federation. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(4):234–45. (In Russ.).]
4. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014;1(1):7–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliiev M.D. Epidemiology of children malignant neoplasms in Russia. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2014;1(1):7–12. (In Russ.).]
5. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Добренков К.В., Варфоломеева С.Р. Методология работы детского популяционного канцер-регистра. *Онкогематология* 2009;4:51–60. [Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Dobrenkov K.V., Varfolomeeva S.R. The methodology of the children's population-based cancer registry. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2009;4:51–60. (In Russ.).]
6. Киргизов К.И., Коган С.А., Ердмаева Я.А., Муфтахова Г.М., Шляхтина Т.Г., Бирлюкова Д.В., Серик Г.И., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(3):12–25. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-3-12-25. [Kirgizov K.I., Kogan S.A., Erdomaeva Ya.A., Muftakhova G.M., Shlyakhtina T.G., Biryukova D.V., Serik G.I., Novichkova G.A., Varfolomeeva S.R., Rumyantsev A.G. Development of Pediatric Oncology and Hematology in the Russian Federation: experience of joint work of the National society of pediatric hematologists and oncologists and the National medical research center. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(3):12–25. (In Russ.).]
7. Киргизов К.И., Муфтахова Г.М., Серик Г.И., Варфоломеева С.Р. Современные организационные аспекты детской онкологии (по материалам Всемирного противоракового конгресса). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;4(1):26–9. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-26-29. [Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Serik G.I., Varfolomeeva S.R. Modern organizational aspects of pediatric oncology (prepared according to World Cancer Congress). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2017;4(1):26–9. (In Russ.).]

8. Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В., Шаммасов Р.З., Низамутдинова Е.И., Осипова И.В., Гришина Е.Н., Каримова Л.Р. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей: перспективы совершенствования диагностических и лечебных подходов. Тихоокеанский медицинский журнал 2019;(2):8–10. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.8–10. [Volkova A.R., Vakhitov Kh.M., Kumirova E.V., Shammassov R.Z., Nizamutdinova E.I., Osipova I.V., Grishina E.N., Karimova L.R. Primary malignant neoplasms of cerebrospinal nervous system in children: perspectives of improvement of diagnostic and treatment approaches. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2019;(2):8–10. (In Russ.)].
9. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. Злокачественные опухоли 2019;9(1):6–9. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9. [Minakov S.N., Levina Yu.V., Prostop M.Yu. Population based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2019;9(1):6–9. (In Russ.)].
10. Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Современное состояние популяционного ракового регистра РФ. Тезисы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19–21 мая 2016 г., Москва. С. 64–65. [Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The current state of the population cancer register of the Russian Federation. Abstracts of I National Congress “Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment”, May 19–21, 2016, Moscow. Pp. 64–65. (In Russ.)].
11. Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S., Penberthy L., Sherman M.E. The Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology. Am J Surg Pathol 2016;40(12):e94–102. doi: 10.1097/pas.0000000000000749.
12. Steliarova-Foucher E., Stiller C.A., Lacour B., Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, 3rd ed. Cancer 2005;103:1457–67. doi: 10.1002/cncr.20910.
13. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Kaatsch P., Berrino F., Coebergh J.W. Childhood cancer incidence trends in Europe, 1970–1999. Lancet 2005;365:2088. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66728-1.
14. Steliarova-Foucher E. ACCIS. In: Standards and guidelines for cancer registration in Europe. Parkin D.M., Tyczynski J.E., Demaret E., eds. IARC Technical Publication No. 40, 2004. Pp. 69–73.
15. Gatta G., Capocaccia R., Stiller C., Kaatsch P., Berrino F., Terenziani M.; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. J Clin Oncol 2005;23(16):3742–51. doi: 10.1200/JCO.2005.00.554.
16. Forsea A.M. Cancer registries in Europe – going forward is the only option. Ecancermedicallscience 2016;10:641. doi: 10.3332/ecancer.2016.641.
17. International Agency for Research on Cancer. International Childhood Cancer Day: Providing better cancer data will help reduce the burden of childhood cancer (press release). Lyon, France: World Health Organization; February 15, 2019. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/02/pr265_E.pdf.
18. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller A.I. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol 2017;18:719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
19. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
20. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
21. A Joint Publication of the Robert Koch Institute and The Association of Population-Based Cancer Registries in Germany Cancer in Germany 2013/2014. 11th ed. Berlin: Robert Koch Institute; 2018.
22. Gatta G., Botta L., Rossi S., Aareleid T., Bielska-Lasota M., Clavel J., Dimitrova N., Jakab Z., Kaatsch P., Lacour B., Mallone S., Marcos-Gragera R., Minicozzi P., Sanchez-Perez M.J., Sant M., Santaquilani M., Stiller C., Tavilla A., Trama A., Visser O., Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):35–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
23. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. С. 222–223. [Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova (eds.). M.: MNIOI named after P.A. Gertsens – affiliate FGBU NMIC radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. Pp. 222–223. (In Russ.)].
24. Smith M., Hare M.L. An overview of progress in childhood cancer survival. J Pediatr Oncol Nurs 2004;21(3):160–4. doi: 10.1002/jpc.25516.
25. Linabery A.M., Ross J.A. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975–1999. Cancer 2008;113(9):2575–96. doi: 10.1002/cncr.23866.
26. Siegel D.A., King J., Tai E., Buchanan N., Ajani U.A., Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001–2009. Pediatrics 2014;134(4):e945–55. doi: 10.1542/peds.2013-3926.

Статья поступила в редакцию: 03.03.2020. Принята в печать: 08.04.2020.
Article was received by the editorial staff: 03.03.2020. Accepted for publication: 08.04.2020.

Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы

Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Наталья Андреевна Батманова batmanova_nataly@mail.ru

Трансфузии эритроцитарной массы/взвеси входят в современные стандарты сопроводительной терапии анемического синдрома при доброкачественных и злокачественных заболеваниях системы крови как у взрослых, так и у детей. Особенности метаболизма железа в организме человека при трансфузиях эритроцитсодержащих сред приводят к его повышенному накоплению в органах и тканях с развитием посттрансфузионной перегрузки железом. Клинические проявления данного состояния различны по степени тяжести, но при отсутствии хелаторной терапии могут привести к жизнеугрожающим осложнениям. В обзоре литературы описаны основные причины перегрузки железом, клинические проявления, а также диагностика и лечение избыточного накопления железа в организме.

Ключевые слова: перегрузка железом, хелаторная терапия, деферасирокс, миелодиспластический синдром, наследственные гемохроматозы

Для цитирования: Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):70–7.

Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review

N.A. Batmanova, T.T. Valiev, 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

Packed red blood cells are important part of modern treatment recommendations of anemic syndrome in benign and malignant diseases of hematopoietic system in both adults and children. Special features of iron metabolism in the human body after erythrocytes-containing transfusions lead to its increased accumulation in organs and tissues and post-transfusion iron overload development. Clinical manifestation of post-transfusion iron overload varies, but in the absence of chelation therapy can lead to life-threatening complications. This literature review describes the main causes of iron overload, clinical features, and diagnosis and treatment of iron overload.

Key words: iron overload, chelation therapy, deferasirox, myelodysplastic syndrome, hereditary hemochromatosis

For citation: Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):70–7.

Информация об авторах

Н.А. Батманова: к.м.н., врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

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; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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

Information about the authors

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 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: batmanova_nataly@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

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; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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

Вклад авторов

Н.А. Батманова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме
Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи
С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.A. Batmanova: article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume
T.T. Valiev, K.I. Kirgizov: article design development, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article
S.R. Varfolomeeva: 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

Заболевания системы крови представляют собой гетерогенную группу доброкачественных и злокачественных состояний, в лечении которых особое место отводится заместительной терапии компонентами крови. Около 1,1 % пациентов отделений педиатрического профиля в год в США являются реципиентами свежесзамороженной плазмы, 2,1 % — эритроцитной взвеси и 4,8 % — концентрата тромбоцитов, что составляет около 425 000 доз гемокомпонентов в год. По данным ретроспективного исследования A.D. Slonim et al., проведенного на основании выписных эпикризов 1 млн пациентов педиатрического профиля, 5 % больных нуждались в трансфузиях гемокомпонентов, среди которых 17,5 % составляли новорожденные до 30 суток жизни [1]. У взрослых пациентов в рутинной практике наиболее распространенными гемокомпонентами для трансфузий являются эритроцитная взвесь и свежесзамороженная плазма, реже используются концентрат тромбоцитов, криопреципитат и концентрат гранулоцитов, тогда как в педиатрической практике наиболее распространены трансфузии эритроцитной взвеси и концентрат тромбоцитов [2]. В моноцентровом исследовании F. Gauvin et al. замещающие трансфузии эритроцитной взвеси проводились 22 % пациентов после кардиохирургических операций, 21,6 % составляли недоношенные новорожденные, 10,9 % — больные со злокачественными новообразованиями и 9,6 % — с незлокачественными гематологическими заболеваниями [3].

Трансфузии эритроцитной взвеси — неотъемлемая часть сопроводительной терапии пациентов с анемическим синдромом, развившимся на фоне костномозговой недостаточности, индуцированной полихимиотерапией или патологическим процессом в костном мозге (апластической анемией, миелодиспластическим синдромом (МДС) и др.). Показанием к проведению трансфузии эритроцитной взвеси является снижение уровня гемоглобина ниже 7–8 г/дл при отсутствии жизнеугрожающих осложнений. Частота осложнений гемотрансфузионной терапии у пациентов педиатрического профиля составляет от 6,2 до 10,7 % на каждые 100 трансфузий эритроцитной взвеси. По данным исследований, частота развития посттрансфузионных осложнений у детей в 2,6 раза выше, чем у взрослых пациентов [2]. Спектр посттрансфузи-

онных осложнений включает развитие несовместимости по системе АВ0, различные реакции немедленного типа, включая анафилактический шок, острый гемолиз, развитие трансфузионно-ассоциированного острого легочного повреждения, развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также передачу бактериальных и вирусных инфекционных агентов при наличии инфицированного донора (гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, герпес 1, 2, 6, 8-го типов и др.).

Патофизиология перегрузки железом

Железо — необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток, который также является незаменимым элементом для большинства белков, включая гемоглобин и цитохромы. Железо участвует во многих важных этапах метаболизма клеток: обмен кислорода, синтез гема, продукция кислородных радикалов, синтез и репарация ДНК, рост и пролиферация клеток. В организме здорового человека содержится около 3–5 г железа, из которого большая часть — 2100 мг — входит в состав клеток крови и костного мозга. В состав эритроцитов входит около 60 % всего пула железа, оставшееся метаболически активное железо (около 25 %) находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях [4]. Избыточное железо в организме содержится в клетках ретикулоэндотелиальной системы, однако при избытке, превышающем ее накопительные функции, активно высвобождается в плазму крови. В настоящий момент описано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются: трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (DMT-1, ферропортин), феррооксидазы и гепсидин. В норме количества трансферрина достаточно для связывания свободного железа, однако при дальнейшем росте уровня железа происходит дефицит трансферрина [5].

Ежедневная продукция эритроцитов в организме человека составляет около 80 % потребности в железе и требует 20–24 мг [5]. Это железо производится главным образом посредством макрофагально-опосредованного катаболизма гемоглобина из погибающих эритроцитов. Собственные эритроциты и клетки,

поступающие в организм с гемотрансфузиями, заканчивают свой жизненный цикл, разрушаясь системой фагоцитирующих макрофагов, после чего железо переходит в пул, связанный с трансферрином плазмы. Несвязанное с трансферрином железо плазмы захватывается клетками тканей и, таким образом, не подлежит контролю. Подобное неконтролируемое поступление железа, не зависящее от внутриклеточного пула, приводит к увеличению содержания свободного железа цитоплазмы. Следовательно, гомеостаз железа представляет собой замкнутую систему: от трансферрина плазмы до эритроцитов, от эритроцитов до макрофагов и от макрофагов до трансферрина плазмы соответственно [5, 6]. Для поддержания оптимального гомеостаза железа требуется баланс между абсорбцией и рециркуляцией, опосредованной макрофагами, из-за отсутствия в организме человека регулируемого врожденного механизма элиминации избытка железа [6, 7].

Не связанное с трансферрином железо плазмы депонируется в тканях с высоким уровнем рецепторов трансферрина (печень, сердце, гипофиз и поджелудочная железа) [7]. Внутриклеточные пулы являются ключевыми медиаторами токсичности железа.

Избыточное железо активно накапливается в сердечной мышце, вызывая развитие гипертрофии и дилатации миокарда, разрушение волокон миокарда и реже — фиброз. У политрансфузированных пациентов, не получавших хелаторную терапию, сердечная дисфункция может проявляться через 10 лет и более после проведенных гемотрансфузий в виде миокардита и развития легочной гипертензии.

Поражение печени является наиболее частой причиной смерти политрансфузированных пациентов. При отсутствии соответствующей хелаторной терапии в течение 2 лет после трансфузий гемокомпонентов происходит избыточное накопление коллагена и формирование портального фиброза.

Избыточное отложение железа в гипофизе приводит к нарушению полового созревания у 50 % пациентов подросткового возраста, у 5 % взрослых больных возможно развитие диабета. Накоплению избыточного железа также подвержены ткани щитовидной, паращитовидной желез, надпочечников, что может стать причиной легочной гипертензии, дилатации правых отделов сердца и рестриктивных нарушений легких. Патологические эффекты перегрузки железом со стороны органов и систем представлены в табл. 1.

В организме человека железо не синтезируется. В антенатальном периоде плод получает около 300 мг железа через плаценту от матери. После рождения ребенка стартовый запас железа быстро увеличивается за счет поступления пищевого железа: сначала из лактоферрина молочных продуктов, в дальнейшем — за счет гемового железа и железа растительных продуктов. После достижения возрастной нормы, содержание железа поддерживается на постоянном уровне путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05 % (< 2,5 мг) обще-

Таблица 1. Патологические состояния, обусловленные перегрузкой железом

Table 1. Pathological conditions due to iron overload

Орган-мишень Target organ	Патологические состояния Pathological conditions
Эндокринная система Endocrine system	Гипогонадизм, гипотиреозидизм, диабет Hypogonadism, hypothyroidism, diabetes
Сердце Heart	Увеличение риска внезапной сердечной смерти, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, аритмии Increased risk of sudden cardiac death, myocardial infarction, congestive heart failure, arrhythmias
Печень Liver	Увеличение риска развития цирроза и фиброза, функциональные нарушения, гепатит Increased risk of developing cirrhosis and fibrosis, functional disorders, hepatitis
Головной мозг Brain	Головокружения, головные боли, потеря памяти Dizziness, headaches, memory loss
Кости и суставы Bones and joints	Болевой синдром, артриты/артропатии, хондрокальциноз Pain syndrome, arthritis/arthropathy, chondrocalcinosis

го количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи и из желудочно-кишечного тракта, с потоотделением. Столько же (1–2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике [7].

В норме суточное поступление железа с пищей составляет 1–2 мг. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитной массы, полученной из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Таким образом, с 1 дозой эритроцитной массы больной получает 200–250 мг железа, что в 20 раз превышает норму. Известно, что больные большой формой талассемии с трансфузиями ежедневно получают 0,3–0,6 мг/кг железа, больным с МДС в течение 2 лет вводится около 100 доз эритроцитной массы, что составляет 20 г железа. Таким образом, при хронических трансфузиях ежемесячный избыток железа у взрослых составляет 1–1,5 г, у детей — 0,5–1,0 г [8].

Эпидемиология

В настоящий момент нет опубликованных исследований, определяющих распространенность перегрузки железом при различных нозологиях [9]. Риск перегрузки железом прямо пропорционален количеству гемотрансфузий при различных гематологических заболеваниях. По данным различных авторов, 28–34 % пациентов с МДС имеют крайне высокий риск перегрузки железом, однако подчеркивается, что высокая трансфузионная зависимость у таких больных ассоциирована с неблагоприятным исходным прогнозом заболевания [9].

Клинические синдромы перегрузки железом

Синдромы перегрузки железом делятся на наследственные, или врожденные, а также вторичные синдромы.

Классификация состояний, сопровождающихся перегрузкой железом (А. Siddique, 2012 г.) [10]:

1. Семейные или врожденные формы гемохроматозов:
 - 1.1. врожденный гемохроматоз;
 - 1.2. гомозиготная мутация в гене *C282Y*;
 - 1.3. гетерозиготная мутация в генах *C282Y*, *H63D*;
 - 1.4. другие мутации гена *HFE*.
2. Ювенильный гемохроматоз (мутация гена *HFE2*).
3. Мутация рецептора трансферрина (мутация гена *HFE3*).
4. Мутация ферропоэтина (мутация гена *HFE4*).
5. Ацерулоплазмения.
6. Атрансферринемия.
7. Перегрузка железом новорожденных.
8. Аутомно-доминантный гемохроматоз.
9. Приобретенная перегрузка железом:
 - 9.1. анемии перегрузки железом:
 - 9.1.1. эритробластическая анемия (бета-талассемия);
 - 9.1.2. сидеробластная анемия;
 - 9.1.3. хроническая гемолитическая анемия.
 - 9.2. Перегрузка железом, вызванная избыточным его поступлением с пищей.
 - 9.3. Хронические заболевания печени:
 - 9.3.1. гепатит С;
 - 9.3.2. алкогольная болезнь печени;
 - 9.3.4. жировой гепатоз;
 - 9.3.5. кожная порфирия.

Подавляющее большинство случаев системной перегрузки железом приходится на врожденные гемохроматозы, анемии, сопровождающиеся перегрузкой железом (талассемии, врожденные дизэритропоэтические анемии, сидеробластные анемии, МДС), а также вторичные формы перегрузки, вызванные трансфузиями эритроцитной взвеси.

Гемохроматоз — НЛА-ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по аутомно-рецессивному типу, связанное с высоким всасыванием железа гастроинтестинальной слизистой, ведущим к патологической депозиции избытка железа в печени и других органах [10]. Распространенность наследственного гемохроматоза варьирует от 1 случая на 250 человек, проживающих в Северной Европе, в США насчитывается около 1 млн человек, предрасположенных к гемохроматозу и около 150 тыс. больных, у которых эта болезнь диагностирована. Таким образом, вероятность развития гемохроматоза составляет 0,33 % [11]. Около 10 % населения являются гетерозиготными носителями рецессивных генов. У больных гемохроматозом процесс избыточного накопления железа начинается с рождения, происходит медленно в течение всей жизни. Как правило, клиническая его манифестация у мужчин начинается в возрасте 40–60 лет, а у женщин, благодаря регулярным физиологическим кровопотерям, симптомы заболевания появляются только после менопаузы — этим объясняется, почему гемохроматоз диагностируется в 2–10 раз чаще у мужчин, чем у женщин [11].

Диагностика перегрузки железом

Диагностика и оценка степени перегрузки железом может быть проведена как у пациентов, не получающих многократные трансфузии компонентов крови, так и у политрансфузированных больных. Клинические проявления, как правило, развиваются при тяжелой степени перегрузки железом и включают гепатит, гепатоцеллюлярную карциному, диабет и другие эндокринные нарушения, а также кардиомиопатию [12, 13]. Учитывая особенности накопления, портальный фиброз печени формируется в течение 2 лет от начала трансфузионной терапии, что в конечном итоге приводит к печеночной недостаточности. Накопление железа в сердце (чаще у пациентов пожилого возраста) сопряжено с развитием аритмий, сердечной недостаточности. Поражение сердца является причиной смерти больных большой талассемией [7]. У пациентов с МДС и наследственными трансфузионно-зависимыми анемиями часто ведущей причиной смерти является сердечная недостаточность, вызванная посттрансфузионной кардиомиопатией. Кроме того, железо может накапливаться в поджелудочной железе, щитовидной железе, гипофизе и других органах, приводя к нарушению роста и полового созревания у пациентов детского возраста [14, 15].

Стандартное обследование пациентов с перегрузкой железом включает тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр и диагностику сопутствующих заболеваний, оценку назначенного лечения. Наиболее доступным и распространенным методом в рутинной клинической практике является определение сывороточного ферритина [16].

Оптимальной является оценка уровня ферритина на момент диагностики и далее каждые 3 мес от момента назначения хелаторной терапии. У пациентов с незлокачественными заболеваниями кроветворной системы определение уровня ферритина рекомендуется перед каждой трансфузией эритроцитной взвеси, но не реже 1 раза в месяц [16]. Нормальные значения ферритина сыворотки у мужчин — 12–300 нг/мл, у женщин — 12–150 нг/мл. Низкий уровень ферритина свидетельствует об истощении запасов железа, уровень ферритина сыворотки выше 1000–2500 нг/мл является критерием диагностики перегрузки железом и требует начала хелаторной терапии. Уровень ферритина выше 2500 нг/мл является крайне высоким и требует исключения поражения органов-мишеней.

Уровень ферритина сыворотки коррелирует с количеством проведенных гемотрансфузий. Так, для повышения уровня ферритина выше 1000 нг/мл пациенту должно быть проведено не менее 20 трансфузий эритроцитной взвеси. Недостатком данного анализа является его низкая специфичность, поскольку уровень ферритина сыворотки опосредованно повышается при воспалении, различных инфекциях, некоторых злокачественных заболеваниях, дефиците витамина С. Для подбора хелаторной терапии и коррекции доз рутинный мониторинг ферритина рекомендуется проводить не реже 1 раза в 3 нед как у пациентов,

получающих эритроцитную взвесь, так и у больных после окончания специального лечения, получающих хелаторную терапию [17, 18].

Насыщение трансферрина железом — показатель, отражающий уровень свободного железа сыворотки/свободного внутриклеточного железа. При уровне насыщения трансферрина сыворотки выше 70 % уровень свободного вне-/внутриклеточного железа достоверно повышается [18]. Показатель насыщения трансферрина вариабелен в течение суток и может варьировать от 5 до 60 % от нормальных значений в течение 60 мин, в связи с этим мониторинг показателя предпочтителен утром натощак и используется в комплексной оценке степени перегрузки железом.

Наиболее точным и надежным способом определения перегрузки железом является концентрация железа в печени [16]. Стандартом для проведения данного исследования является биопсия печени, однако применение данного метода лимитировано у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, как правило, вследствие сопутствующей тромбоцитопении. Неинвазивной альтернативой может быть проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и печени в режимах R2, R2—, T2. По некоторым литературным данным [4], эффективность данного метода сопоставима с выполнением биопсии печени и коррелирует с исходным уровнем ферритина сыворотки. Проведение МРТ позволяет оценить степень накопления железа в различных органах-мишенях, что наиболее важно для миокарда. Истинную перегрузку сердечной мышцы практически невозможно определить с помощью других лабораторных тестов и содержания железа в печени.

Хелаторная терапия

Хелаторы — лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо. Согласно современной концепции, больные, получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной взвеси, нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, целью которой служит снижение уровня токсичного лабильного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве (Fe^{2+} , NTBI), снижение общих запасов железа в организме, что позволит предотвратить токсические эффекты свободного железа. Согласно различным рекомендациям, хелаторную терапию следует начинать после 10 трансфузий эритроцитной взвеси и уровне ферритина сыворотки выше 1000 нг/мл [19]. Хелаторная терапия не рекомендована к применению у детей до 2 лет в связи с возможными нежелательными эффектами, влияющими на развитие костной ткани и центральной нервной системы. В настоящее время в Европе и США разрешены к применению 3 препарата выбора — дефероксамин, деферазирокс, деферипрон, основными различиями которых являются путь введения, период полувыведения, а также нежелательные явления (НЯ).

Дефероксамин (Десферал™)

Дефероксамин получил широкое распространение в клинической практике в конце 1970-х годов у взрослых пациентов с талассемией и показал существенное сокращение органной дисфункции и улучшение общей выживаемости у этой группы больных [20]. Дефероксамин — хелатор с чрезвычайно высокой селективной тропностью к железу. Одна молекула дефероксаминна связывает один атом железа. Препарат образует стабильный комплекс с железом, предотвращая его вступление в дальнейшие реакции: связывает железо ферритина и гемосидерина (но не трансферрина), 100 частей дефероксаминна (по весу) связывают 5 частей железа; не взаимодействует с железом цитохрома, миоглобина и гемоглобина. Циркулирует в крови и медленно метаболизируется ферментами плазмы (к настоящему времени не все пути биотрансформации охарактеризованы достаточно). Легко выводится почками, некоторое количество выделяется с желчью и экскретируется с фекалиями, в связи с чем противопоказан пациентам с нарушением функции почек. Не вызывает увеличения экскреции электролитов и микроэлементов. Пиковая концентрация препарата достигается через 5–10 мин от начала внутривенной инфузии, при этом период полувыведения составляет не более 3 ч. В связи с коротким периодом полувыведения дефероксамин назначается преимущественно в виде длительных внутривенных инфузий, поскольку при пероральном приеме обладает крайне низкой биодоступностью. Учитывая особенности фармакокинетики, препарат назначается 5–7 р/нед, что не всегда является удобным для пациента, поскольку требует нахождения в стационаре.

Дефероксамин противопоказан к применению у детей до 3 лет, так как были зафиксированы НЯ со стороны осевого скелета — деминерализация костной ткани позвонков, задержка роста дистальных метафизов локтевых, лучевых и большеберцовых костей [15]. У взрослых пациентов описаны токсические эффекты на сетчатку, в том числе потеря центрального зрения, сенсоневральная глухота, кожная сыпь. Крайне редкими системными осложнениями являются острая дыхательная недостаточность, почечная недостаточность при применении высоких доз препарата. Учитывая особенности НЯ, при применении дефероксаминна необходимо проведение аудиометрии, осмотр врача-офтальмолога.

Деферазирокс (Джадену)

Деферазирокс одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для использования у пациентов с перегрузкой железом в 2005 г. В исследованиях у политрансфузированных пациентов с МДС деферазирокс показал достоверное снижение уровня ферритина сыворотки крови [14]. В исследовании II фазы также показано, что деферазирокс достоверно снижает накопление железа в печени у политрансфузированных пациентов с МДС [21].

Деферазирокс в проведенных клинических исследованиях показал хорошую переносимость и незначительное количество побочных эффектов (умеренная тошнота, эпизодическая рвота, абдоминальный болевой синдром, кожная сыпь) [22]. Следует отметить, что перечисленные НЯ были характерны для пожилых пациентов, больных с нарушениями функций печени и почек, а также пациентов с крайне высоким риском развития вторичного МДС. При применении препарата в рутинной практике необходим периодический мониторинг функций почек и печени.

Назначение хелаторной терапии деферазироксом показано в следующих клинических ситуациях.

1. Наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных:

- с наследственной патологией эритрона: талассемия, серповидно-клеточная анемия и другие редкие формы наследственных гемолитических анемий;

- с МДС низкой степени риска (рефрактерная анемия, в том числе с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром), с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года;

- первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом.

2. Наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластомами или МДС, ожидающих проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Деферазирокс выпускается в пероральной форме и обладает длительным периодом полувыведения (14 ч), что является преимуществом для пациентов. У больных с низкой трансфузионной нагрузкой (< 2 единиц эритроцитной массы в месяц) назначение деферазирока в дозе 10 мг/кг/сут является достаточным для снижения содержания железа в ткани печени. У больных со средней (2–4 ед/мес) и высокой (> 4 ед/мес) трансфузионной нагрузкой эффективными дозами деферазирока являются 20 мг/кг/сут и 30 мг/кг/сут соответственно [8].

Деферипрон (в Российской Федерации не зарегистрирован)

Препарат зарегистрирован более 25 лет назад для лечения пациентов с талассемией и перегрузкой железом в 59 странах мира. На основании результатов 12 проведенных исследований, в 2011 г. одобрен FDA в США для терапии пациентов с талассемией и сопутствующей перегрузкой железом с неудовлетворительным ответом на предшествующую терапию дефероксамином/деферазироксом. Железосвязывающая способность препарата ниже, чем у других хелаторов, однако, по данным литературы, достоверное снижение уровня ферритина сыворотки отмечалось не менее чем у 73 % больных МДС с уровнем ферритина сыворотки < 2000 мг/дл, и у 43 % пациентов с уровнем ферритина сыворотки > 2000 мг/дл. Препарат также достоверно снижает накопление избыточного железа в сердце и паренхиме печени [23].

Деферипрон может применяться как внутрь, так и в виде внутривенных инфузий, что делает удобным его применение в клинической практике. Однако препарат имеет широкий спектр побочных эффектов, лимитирующих его применение. Наиболее часто встречаются нейтропения и агранулоцитоз (3–4 % пациентов), длительность которого может составлять от 4 до 124 дней [24]; костные боли и артрит (до 39 % пациентов), реже наблюдаются недостаточность цинка и различные нарушения функции печени, включая фиброз. Учитывая высокий риск развития НЯ, 13–30 % пациентов лечение деферипроном было прекращено. Учитывая частое развитие агранулоцитоза, применение препарата у детей ограничено и возможно с возраста 12 лет.

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и/или пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение уровня креатинина сыворотки крови. У больных, ожидающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, хелаторная терапия проводится до момента планируемой трансплантации.

На протяжении всей хелаторной терапии необходим рутинный мониторинг ферритина сыворотки [25]. Цель хелаторной терапии – снижение уровня ферритина сыворотки и поддержание его ниже 1000 нг/мл. При необходимости заместительных гемотрансфузий хелаторную терапию следует продолжить даже в случае нормализации ферритина сыворотки ниже 1000 нг/мл. Прерывание терапии рекомендуется в случае непереносимости хелаторов либо достижения уровня ферритина сыворотки ниже 1000 нг/мл и вне зависимости от трансфузий эритроцитной взвеси [25].

На протяжении всей хелаторной терапии необходим мониторинг витальных функций, креатинина сыворотки, мочевины, клинический анализ крови с динамическим мониторингом уровня нейтрофилов и тромбоцитов.

Особенности хелаторной терапии перегрузки железом представлены в табл. 2.

Заключение

Таким образом, современные успехи детской гематологии стали результатом не только интенсивных риск-адаптированных программ лечения, но и сопроводительной терапии, одно из центральных мест в которой занимают гемотрансфузии. Заместительная терапия эритроцитсодержащими трансфузионными средами позволяет компенсировать полиорганную дисфункцию, обусловленную анемическим синдромом, и вовремя начать следующий этап лечения основного заболевания. Тем не менее помимо риска иммунных и инфекционных

Таблица 2. Характеристика препаратов для лечения перегрузки железом

Table 2. Characterization of drugs for the treatment of iron overload

Параметр Parameter	Дефероксамин Deferoxamine	Деферазирокс Deferasirox	Деферипрон Deferiprone
Дозировка Dosage	0,5–1,0 мг/кг/сут внутримышечно 20–40 мг/кг/сут подкожно 0.5–1.0 mg/kg/day intramuscularly 20–40 mg/kg/day subcutaneously	20–40 мг/сут <i>per os</i> 20–40 mg/day <i>per os</i>	75–100 мг/кг/сут <i>per os</i> 75–100 mg/kg/day <i>per os</i>
Путь введения Way of introduction	Только парентерально Parenteral only	Пероральный (таблетки) Oral (tablets)	Пероральный (таблетки/раствор) Oral (tablets/solution)
Период полувыве- дения (ч) Half-life (hours)	0,5	8–16	2–3
Путь выведения Excretion path	Моча, кал Urine, feces	Кал Feces	Моча Urine
Токсичность и по- бочные эффекты Toxicity and side effects	Аллергические реакции немедленного типа, воспалительные инфильтраты в местах введения, повреждение сетчатки, потеря слуха, остеопороз, задержка роста Allergic reactions of immediate type, inflammatory infiltrates at the injection sites, retinal damage, hearing loss, osteoporosis, growth retardation	Протеинурия, почечная недостаточность, умерен- ная гастроинтестинальная токсичность, желудочное кровотечение — редко Proteinuria, renal failure, mild gastrointestinal toxicity, gastric bleeding — rarely	Гастроинтестинальная токсичность, артралгии, агранулоцитоз Gastrointestinal toxicity, arthralgia, agranulocytosis
Необходимый скрининг Screening required	Осмотр врача-офтальмолога, аудиомет- рия Examination by an ophthalmologist, audiometry	Общий анализ мочи, креа- тинин сыворотки, мочевины сыворотки Urinalysis, serum creatinine, serum urea	Общий анализ мочи, креатинин сыворотки, ферменты печени, осмотр врача-офтальмолога, аудиометрия — 1 р/мес, по показаниям — чаще General urine analysis, serum creatinine, liver enzymes, examination by an ophthalmologist, audiometry — 1 time/ month, if indicated — more often
Преимущества Benefits	Возможность длительного назначения, внутривенный способ введения Long-term use, intravenous route of administration	Длительный период полу- выведения, удобный режим дозирования Long half-life, convenient dosing regimen	Более эффективен в случае развития кардиомиопатии More effective in case of developing cardiomyopathy

осложнений гемотрансфузии эритроцитной массы/взвеси несут риск непосредственных и отдаленных патологических состояний, обусловленных перегрузкой железом. Грамотное определение показаний к гемотрансфузиям, мониторинг показателей обмена железа и контроль функций сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем помогают своевременно диагностировать такое грозное осложнение гемотрансфузионной терапии, как вторичный

гемохроматоз. Отягощенный гемотрансфузионный анамнез должен насторожить педиатров и терапевтов в отношении определения показаний для консультации кардиолога, эндокринолога, гепатолога у лиц, излеченных в детстве от заболеваний системы крови. Лабораторный мониторинг основных показателей обмена железа позволяет в оптимальные сроки начать хелаторную терапию препаратом, наиболее подходящим с учетом возраста больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Slonim A.D., Joseph J., Turenne W., Sharangpani A., Luban N.L.C. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008;48(1):73–80. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01484.
- Bercovitz S., Josephson C. Transfusion considerations in pediatric hematology and oncology. *Hematol Oncol Clin North America* 2019;33(5):903–13. doi: 10.1016/j.hoc.2019.05.011.
- Gauvin F., Champagne M., Robillard P. Long-term survival rate of pediatric patients after blood transfusions. *Transfusion* 2008;48(5):801–8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01614.
- Jang J.H., Lee J.-H., Yoon S.-S., Jo D.-Y., Kim H.-J., Chung J., Lee J.W. Korean guideline for iron chelator therapy in transfusion-induced iron overload. *J Korean Med Sci* 2013;28:1563–72. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1563.
- Wrighting D., Andrews N. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Curr Top Dev Biol* 2008;82:141–67. doi: 10.1016/S0070-2153(07)00006-3.
- Brissot E., Bernard D., Loreal O., Brissot P., Troade M.-B. Too much iron: a mask foe for leukemias. *Blood Rev* 2020;39:100617. doi: 10.1016/j.blre.2019.100617.
- Som D., Jodie B.L. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int* 2017;21(Suppl 1):6–20. doi: 10.1111/hdi.12542.
- Савченко В.Г., Абдулкадыров К.М., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Голеньков А.К., Кохно А.В., Сысоева Е.П., Савинова М.Т., Шелехова Т.В., Финогонова Н.А., Зубаровская Л.С., Капланов К.Д., Кравченко Е.Г., Лопатина Е.Г. Открытое многоцентровое исследование деферазирока в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у больных миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий. *Гематология и трансфузиология* 2015;60(4):7–14. [Savchenko V.G., Abdulkadyrov K.M., Maschan A.A., Smetanina N.S., Golenkov A.K., Kokhno A.V., Sysoeva E.P., Savinova M.T., Shelehova T.V., Finogenova N.A., Zubarovskaya L.S., Kaplanov K.D., Kravchenko E.G., Lopatina E.G. Open multi-center trial evaluating the efficacy of deferasirox therapy for posttransfusion iron overload in patients with myelodysplastic syndromes, thalassemia and other anemias. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2015;60(4):7–14. (In Russ.).]
- List A.F. Iron overload in myelodysplastic syndromes. Diagnosis and management. *Cancer control* 2010;17 Suppl:2–8. doi: 10.1177/107327481001701s01.
- Siddique A., Kowdley K.V. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(8):876–93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05051.
- Циммерман Я.С. Первичный (наследственный) гемохроматоз. *Клиническая медицина* 2017;95(6):513–8. doi: 0.18821/0023-2149-2017-95-6-513-518. [Tzimmerman Ya.S. Primary (Hereditary) hemochromatosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2017;96(6):513–8. (In Russ.).]
- Emy P.Y., Levin T.L., Sheth S.S., Ruzal-Shapiro C., Garvin J., Berdon W.E. Iron overload in reticuloendothelial systems of pediatric oncology patients who have undergone transfusions: MR observations. *Am J Roentgenol* 1997;168:1011–5. doi: 10.2214/ajr.168.4.9124106.
- Shan J., Kurtin E.S., Arnold L., Lindroos-Kolqvist P., Tinsley S. Management of transfusion-related iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2012;16 Suppl:37–46. doi:10.1188/12. CJON.S1.37-46.
- Gattermann N. Overview in guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24–9. doi: 10.1007/s12185-008-0118-z.
- Kushner J.P., Porter J.P., Olivieri N.F. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;47–61. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.47.
- Coates T., Wood J. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol* 2017;177(5):703–16. doi: 10.1111/bjh.14575.
- Brissot P., Troade M.-B., Loreal O., Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases. *Transfus Clin Biol* 2019;26(1):80–8. doi: 10.1016/j.traccli.2018.08.006.
- Trinder D., Fox C., Vautier G., Olynyk J.K. Molecular pathogenesis of iron overload. *GUT* 2002;51(2):290–5. doi: 10.1136/gut.51.2.290.
- Delea E.T., Edelsberg J., Sofrygin O., Thomas S.K., Baladi J.F., Phatak P.D., Coates T.D. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion* 2007;47(10):1919–29. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01416.x.
- Baran E.J. Chelation therapies: a chemical and biochemical perspective. *Curr Med Chem* 2010;17(31):3658–72. doi: 10.2174/092986710793213760.
- Goldberg K.E., Neogi S., Lal A., Higa A., Fung E. Nutritional deficiencies are common in patients with transfusion-dependent thalassemia and associated with iron overload. *J Food Nutr Research* 2018;6(10):674–81. doi:10.12691/jfnr-6-10-9.
- Bollig C., Schell L.K., Rucker G., Allert R., Motschall E., Niemeyer C.M., Bassler D., Meerpohl J.J. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(8):CD007476. doi: 10.1002/14651858.CD007476.pub3.
- Messa E., Ciloni D., Saglio G. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Adv Hematol* 2010;2010:756289. doi: 10.1155/2010/756289.
- Kontoghiorghes C.N., Kontoghiorghes G.J. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Devel Therapy* 2016;10:465–81. doi: 10.2147/DDDT.S79458.
- Leitch A.H., Gatterman N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding questions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;141:54–72. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.002.

Статья поступила в редакцию: 21.08.2020. Принята в печать: 29.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 21.08.2020. Accepted for publication: 29.08.2020.

Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей

Г.З. Серегин¹, А.В. Лифшиц², Т.Т. Валиев^{1,3}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Возможности современной полихимиотерапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) достигли своего предела, позволив получить общую выживаемость у 70 % больных. Дальнейшая эскалация химиотерапевтических режимов невозможна, поскольку сопряжена с крайне высокой токсичностью и риском развития жизнеугрожающих осложнений. Совершенствование программного лечения ОМЛ сопряжено с клиническим использованием достижений молекулярной биологии, иммунологии и цитогенетики опухолевой клетки. Исследования в области фундаментальной онкологии позволили выявить ключевые этапы лейкозогенеза и определить таргетные (молекулярно-направленные) пути воздействия в лечении ОМЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, дети

Для цитирования: Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Валиев Т.Т. Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):78–85.

Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children

G.Z. Seregin¹, A.V. Lifshits², T.T. Valiev^{1,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

The recent chemotherapeutic approaches to acute myeloid leukemia (AML) management reached the limits, achieving overall survival rate of approximately 70 %. An intensification of chemotherapeutic regimens is barely possible due to high level of toxicity and risk of life-threatening complications. The modernization of program therapy of AML involves the clinical application of achievements in molecular biology, immunology and cytogenetic of the tumor cell. The researches in fundamental oncology revealed the phases of leukemogenesis and defined selective ways of targeted therapy in the treatment of AML.

Key words: acute myeloid leukemia, targeted therapy, children

For citation: Seregin G.Z., Lifshits A.V., Valiev T.T. Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):78–85.

Информация об авторах

Г.З. Серегин: врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: george.seregin@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>
А.В. Лифшиц: студентка 6-го курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lifshitsanna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>
Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии РМАНПО, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Information about the authors

G.Z. Seregin: Clinical Resident Research Center Of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: george.seregin@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>
A.V. Lifshits: 6th year Student of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lifshitsanna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>
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, Professor at the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

Г.З. Серегин, А.В. Лифшиц: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, подготовка иллюстративного материала, составление резюме
Т.Т. Валиев: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

G.Z. Seregin, A.V. Lifshits: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of reference, preparation of illustrative material, composing a resume

T.T. Valiev: analysis of scientific material, design of the article, scientific edition of the article

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

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

Введение

В структуре заболеваемости лейкозами детского населения острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) составляют 20 % и характеризуются клинко-морфологической, иммунологической, молекулярно-биологической и цитогенетической гетерогенностью. Программная полихимиотерапия (ПХТ) (протоколы AIEOP AML, COG AAML, NOPHO AML, AML BFM, St Jude AML), основанная на риск-адаптированном подходе в лечении, позволяет получить общую выживаемость (ОВ) у 65–70 % больных. Подобные результаты оказались возможными благодаря стратификации пациентов на прогностические группы риска, совершенствованию сопроводительного и химиотерапевтического лечения. Тем не менее, высокая частота рецидивов ОМЛ, достигающая 35 %, предопределяет необходимость поиска новых путей терапевтического воздействия на опухолевые клетки [1, 2].

Изучение молекулярных основ лейкозогенеза позволило определить таргетные мишени противоопухолевого воздействия. Н. Bolouri et al. в 2018 г. опубликовали результаты исследования TARGET (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments) кооперативной группы COG-NCI (Children's Oncology Group – National Cancer Institute), целью которого являлось уточнение транскрипционного, мутационного, эпигенетического «портрета» ОМЛ у детей. Благодаря методикам полногеномного секвенирования и исследованию профиля метилирования генов удалось выявить ряд химерных транскриптов, фокальных делеций и рекуррентных мутаций, уникальных для ОМЛ в педиатрической когорте пациентов, причем некоторые из выявленных aberrаций отчетливо ассоциированы с худшим прогнозом. В частности, наиболее распространенными мутированными генами при ОМЛ в детском возрасте являются *RAS*, *KIT* и *FLT3*. Кроме того, были идентифицированы новые, специфичные для педиатрических ОМЛ, мутации *FLT3*. Напротив, мутации генов *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2* оказались представлены в меньшинстве случаев. Обнаружены химерные гены, которые в основном или исключительно обнаруживаются при ОМЛ у детей: *CBFA2T3-GLIS2* и *NUP98-NSD1* [3].

Детальное исследование биологической специфики ОМЛ в детском возрасте открывает множество точек терапевтического приложения [4].

Антиген CD33

Являясь клеточным мембранным антигеном, CD33 экспрессируется более чем в 80 % случаев у пациентов

с ОМЛ и отсутствует на гемопоэтической стволовой клетке, что представляет данный маркер доступной мишенью для цитотоксического воздействия [5]. Первые попытки применения неконъюгированных моноклональных антител, радиоиммуноконъюгатов, препаратов, конъюгированных с антителами, и иммунотоксиканов не увенчались достижением хороших терапевтических результатов [6]. Например, препарат линтузумаб, неконъюгированное гуманизированное мышиное антитело, демонстрировал мощный цитотоксический эффект в условиях *in vitro* эксперимента, что главным образом обуславливалось его антитело-зависимой цитотоксичностью с последующим фагоцитозом миелоидных бластов. Однако данная активность не была успешно транслирована в клинических испытаниях во взрослой когорте пациентов с ОМЛ [6–8].

Препарат вадастуксимаб талирин, анти-CD33-направленное антитело, связанное с димерами пиролобензодиазефина, продемонстрировал большую перспективность у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ в качестве монотерапии и в сочетании с гипометилирующим агентом. В связи с неприемлемым профилем печеночной и гематологической токсичности он не прошел клиническую апробацию [6, 9, 10].

Наиболее обнадеживающим и ныне доступным таргетным препаратом, направленным против CD33 при ОМЛ как у детей, так и у взрослых, является гемтузумаб озогамин (ГО) – гуманизированное IgG4 анти-CD33-антитело, конъюгированное с цитотоксическим агентом калихеамицином. Препарат утвержден FDA (Food and Drug Administration) в 2000 г. Исследования группы COG продемонстрировали возможность безопасного применения ГО в комбинации со стандартной интенсивной химиотерапией у детей с первичным ОМЛ в рамках пилотного исследования AAML03P [11]. В последующем контролируемом исследовании AAML0531 пациенты с впервые диагностированным ОМЛ были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводилось лечение с использованием стандартной ПХТ; во 2-й – к ПХТ был добавлен ГО в разовой дозе 3 мг/м² (2 введения). Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) была достоверно выше в группе с применением ГО (53 % против 46,9 %; $p = 0,04$), а риск рецидива в данной группе оказался меньше (32,8 % против 41,3 %; $p = 0,006$), в частности у пациентов, стратифицированных в низкую и промежуточную группы риска. Данное исследование не продемонстрировало повышенного риска развития синдрома синусоидальной обструкции печени при применении ГО [5].

Результаты проведенных исследований послужили основанием для одобрения ГО организацией FDA в 2017 г. для лечения первично диагностированных CD33-позитивных рефрактерных ОМЛ или рецидивов ОМЛ у взрослых и детей старше 2 лет [12]. Дальнейшие исследования направлены на изучение эффективности ГО в комбинации с липосомальным цитарабином/даунорубицином (CPX-351) и ГО со стандартными цитарабином и даунорубицином.

Гены *FLT3* и *KIT*

Мутации, вовлекающие гены *FLT3* и *KIT*, очень распространены среди детей с ОМЛ и в соответствии с данными исследования TARGET встречаются более чем в 20 % и 10 % случаев соответственно [13].

FLT3 (CD135, *fms*-подобная тирозинкиназа 3) — трансмембранный белок, активирующийся специфическим лигандом и регулирующий гемопоэз через фосфорилирование ряда цитоплазматических белков, включая *STAT5*. *FLT3* участвует в активации критических для онкогенеза путей передачи молекулярного сигнала, таких как *Ras/Raf/MAPK* и *PI3K/Akt/mTOR* [14]. Различают 2 основных типа активирующих мутаций *FLT3*: внутренняя tandemная дупликация (*FLT3-ITD*) и точечные мутации в тирозинкиназном домене (*FLT3-TKD*). Встречаемость данных мутаций составляет около 15 % для *FLT3-ITD* и 7 % для *FLT3-TKD* при ОМЛ в педиатрии [15]. Лиганд-независимая активация *FLT3* приводит к снижению созревания миелоидных предшественников и к усилению их деления. Для мутации *FLT3-ITD* значимая прогностическая роль отводится показателю аллельного соотношения, выражающегося в сравнении количества *ITD*-мутантных аллелей с интактными аллелями. Значение аллельного соотношения $\geq 0,5$ свидетельствует о более неблагоприятном прогнозе [15–17]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) после достижения первой полной ремиссии позволяет преодолеть негативное прогностическое влияние мутации *FLT3*, что демонстрируется схожей 8-летней БСВ в группах пациентов с мутацией *FLT3-ITD* и без нее [18]. В связи с тяжестью посттрансплантационных побочных эффектов и наличием детей с противопоказаниями к проведению алло-ТГСК, актуальным остается вопрос модификации существующих режимов лечения для пациентов с доказанной мутацией *FLT3*. Кроме того, мутации *FLT3* могут появиться при рецидивах ОМЛ даже при их инициальном отсутствии, что связано с селекцией опухолевых клонов на фоне проводимой терапии [19]. С учетом высокой частоты *FLT3*-мутаций при ОМЛ как у взрослых, так и у детей, и ассоциированного с ними плохого прогноза предпринимались попытки разработки таргетных *FLT3*-ингибиторов [13, 20].

Первое поколение *FLT3*-ингибиторов отличалось отсутствием большой фармакологической избирательности действия и специфичности к киназе *FLT3*. В истории лечения ОМЛ в педиатрии наиболее изученным мультикиназным ингибитором, нашедшим при-

менение в контексте воздействия на *FLT3*, является сорафениб. При ОМЛ у детей определена минимальная терапевтическая доза сорафениба, составляющая 150 мг/м² [21, 22]. Сорафениб продемонстрировал значимую антилейкемическую активность у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ, в том числе с достижением редукции бластов в костном мозге более чем на 50 %, а в комбинации с цитарабином и клофарабином полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 8 из 12 больных (включая пациентов с идентифицированной *FLT3*-мутацией и без нее) [21]. В качестве монотерапии эффективность сорафениба продемонстрирована у 2 из 8 детей с рефрактерным ОМЛ с подтвержденной мутацией *FLT3-ITD* [22]. Важно подчеркнуть, что в вышеперечисленных исследованиях достигнутая ремиссия была консолидирована последующей алло-ТГСК. К другим *FLT3*-ингибиторам 1-го поколения, исследованным при ОМЛ в педиатрии, относятся сунитиниб, лестауртиниб и мидостаурин [23].

По результатам мультицентрового рандомизированного исследования III фазы *RATIFY* (NCT00651261) в 2017 г. FDA утвердила мидостаурин в комбинации с химиотерапией в лечении впервые диагностированного ОМЛ с подтвержденной мутацией *FLT3* у взрослых. Исследование демонстрирует преимущество в достижении лучших показателей ОБ и БСВ при добавлении мидостаурина к конвенциональным режимам лечения [24]. У детей мидостаурин изучен в качестве моноагента или в комбинации с ПХТ при рефрактерных формах/рецидивах ОМЛ, однако в соответствии с предварительными данными, невзирая на удовлетворительную переносимость мидостаурина в качестве монотерапии, его клиническая эффективность лимитирована [25].

Второе и 3-е поколение *FLT3*-ингибиторов обладают более выраженной специфичностью к кластерам, несущим *FLT3*-мутации, что в том числе обуславливает и меньшую выраженность опосредованных ими токсических эффектов. Препарат квизартиниб изучен при рецидивах ОМЛ у детей в комбинации со стандартной химиотерапией: продемонстрировано достижение полной ремиссии у 4 из 17 пациентов и стабилизация заболевания у 10 из 17 [26]. На данный момент продолжается набор пациентов в исследование I–II фазы по оценке эффективности квизартиниба совместно с реиндуктивной химиотерапией или в монорежиме в качестве поддерживающего лечения у детей с *FLT3-ITD*-позитивным ОМЛ.

Креноланиб, тирозинкиназный ингибитор, разработанный для селективного связывания *PDGFR* α/β , также обладает высоким сродством к мутациям *FLT-ITD* и *FLT-TKD* [27]. Пилотное исследование I фазы NCT02270788 направлено на изучение профиля токсичности креноланиба в комбинации с сорафенибом у детей с рецидивами и рефрактерными ОМЛ с доказанной мутацией *FLT3*.

Еще одним новым *FLT3*-ингибитором, проявляющим высокую аффинность как к *FLT-TKD*, так

и к FLT-ITD является гилтеритиниб. В 2018 г. препарат апробирован FDA в качестве моноагента для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерными ОМЛ при наличии FLT3-мутаций на основании промежуточного анализа результатов III фазы исследования ADMIRAL (NCT 02421939). Инициальные результаты данного клинического исследования демонстрировали большую медиану ОБ пациентов в ветви с гилтеритинибом по сравнению с ветвью, включавшей только применение химиотерапии «спасения» (9,3 мес против 5,6 мес) с более высоким уровнем достижения полной ремиссии (21 % против 11 %). Кроме того, у больных, получивших гилтеритиниб с последующей алло-ТГСК, отмечено увеличение выживаемости после трансплантации (16,2 мес против 8,4 мес) [28].

Ген *KIT*

Ген *KIT* кодирует трансмембранный гликопротеин, рецептор тирозинкиназы и обладает протоонкогенными свойствами [13]. Фактор стволовых клеток (Stem cell factor, SCF) способствует димеризации белка *KIT* с последующим ауто-фосфорилированием, что в свою очередь приводит к активации путей передачи молекулярного сигнала Ras/Erk, PI3K/Akt/mTOR, Src, а также JAK/STAT. Все вышеперечисленные пути необходимы для пролиферации, дифференцировки и выживания гемопоэтической стволовой клетки [29]. Различают несколько типов мутаций гена *KIT* при ОМЛ в педиатрии: внеклеточной части рецептора (экзон 8), трансмембранного домена (экзон 10), юкстамембранного домена (экзон 11), а также активного центра тирозинкиназного домена (экзон 17). Все эти мутации приводят к лиганд-независимой активации *KIT*. Мутации *KIT* часто ассоциированы со специфическими типами ОМЛ, включающими CBF (Core Binding Factor) ОМЛ. CBF-лейкозы характеризуются наличием определенных аберраций: t(8;21), inv(16)/t(16;16), приводящих к формированию химерных генов слияния *RUNX1-RUNX1T1* и *CBFB-MYH11*. Данные мутации воздействуют на CBF-транскрипционный комплекс, который в норме вовлечен в регуляцию гемопоэза. Таким образом инициируется лейкемическая трансформация через блокировку дифференцировки и активацию процессов самообновления ранних клеток-предшественниц миелоидного ряда [30]. CBF-лейкозы составляют до 20 % ОМЛ в детском возрасте и являются прогностически благоприятными [31]. Как правило, пациенты с CBF-ОМЛ относятся к стандартной группе риска и получают 4 курса интенсивной ПХТ (в ряде случаев с редукцией доз препаратов в сравнении с другими группами риска) без последующей алло-ТГСК после достижения полной ремиссии [32]. Однако в ряде современных исследований показано, что даже в прогностически благоприятной группе больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) рецидивы встречаются в 30 % случаев [32–34]. Большинство этих пациентов достигают высокой 8-летней ОБ, составляющей до 83 %, но БСВ остается неудовлетворительной [32].

В соответствии с «многошаговой» патогенетической моделью лейкозогенеза наличия лишь одной транслокации *RUNX1-RUNX1T1* недостаточно для формирования лейкоза, так как требуется кооперация с дополнительным генетическим событием, таким как мутация *KIT* [35]. В ретроспективном анализе, опубликованном E. Manara et al., идентифицирован ряд различий между ОМЛ, характеризующимися транслокациями t(8;21) и inv(16)/t(16;16), с более частым развитием мутаций *KIT* при наличии *RUNX1-RUNX1T1* в сравнении с *CBFB-MYH11*. [36] Важно подчеркнуть, что транслокация t(8;21), «подкрепленная» мутацией *KIT*, определяет худший прогноз в сравнении с лейкозами, несущими лишь транслокацию без мутации *KIT* [36]. Принимая во внимание сравнительно высокую встречаемость мутаций *KIT* при ОМЛ в детском возрасте (около 10 %), выраженность данных мутаций при транслокации t(8;21) и вносимый ими вклад в лейкозогенез, возрастает актуальность поиска возможности их селективного ингибирования. Было исследовано включение мультикиназного ингибитора дазатиниба в режим химиотерапии в когорте взрослых пациентов с результатами, демонстрирующими благоприятный исход [37]. Проводится исследование I фазы по оценке клинической эффективности и переносимости комбинации дазатиниб + стандартная ПХТ у детей и взрослых с рецидивом ОМЛ при наличии транслокации t(8;21) и мутации *KIT*^{D816} (NCT03560908).

Сигнальный путь Hh (Hedgehog)

Одним из дерегулированных механизмов трансдукции молекулярного сигнала при ОМЛ является путь Hh (Hedgehog), в норме вовлеченный в процессы эмбрионального развития и органного морфогенеза [38]. Классический путь Hh может быть активирован одним из 3 лигандов: Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH). Лиганды связываются с трансмембранным рецептором PTCH (Patched), который выполняет роль отрицательного регулятора пути Hh благодаря ингибированию Smo (Smoothed). Связывание PTCH с лигандом приводит к последующей активации Smo и индукции сигнального каскада с переносом факторов транскрипции GLI в ядро клетки, что в свою очередь приводит к активации экспрессии генов-мишеней [38]. Учитывая физиологическую роль Hh-каскада, неудивительно, что его aberrантная активация сопровождает онкогенез ряда злокачественных новообразований, в том числе миелоидных опухолей. К настоящему времени Smo-ингибиторы висмодегиб, сонидегиб, гласдегиб исследованы во множестве клинических испытаний I, II и III фазы у взрослых пациентов с миелоидными неоплазиями, в том числе ОМЛ [39]. В исследовании I фазы гласдегиб в качестве моноагента продемонстрировал биологическую активность у 16/28 взрослых пациентов с ОМЛ с достижением 1 полной ремиссии, 4 частичных ремиссий, 4 неполных ответов и 7 случаев стабилизации заболевания [40]. J.E. Cortes et al. опубликовали результаты рандо-

мизированного исследования II фазы, направленного на оценку эффективности низких доз цитарабина в комбинации с гласдегибом или без него у взрослых пациентов с первично диагностированным ОМЛ или миелодиспластическим синдромом высокого риска. Включение гласдегиба в программу терапии увеличило медиану ОВ с 4,9 до 8,8 мес, с достижением ремиссии у 17 % пациентов по сравнению с 2 % в ветви без гласдегиба [41]. Основываясь на этих результатах, в 2018 г. гласдегид в комбинации с низкими дозами цитарабина рекомендован к клиническому применению у пациентов старше 75 лет с коморбидным статусом при впервые диагностированном ОМЛ.

В педиатрической практике главной мутацией, потенциально позволяющей воздействовать на Hh-сигнальный путь, является CBFA2T3-GLIS2. Данный транскрипт высоко специфичен для ОМЛ в детском возрасте [42, 43]. Этот химерный онкоген характеризует подгруппу особо агрессивных педиатрических ОМЛ с частотой встречаемости от 9 до 30 % среди ОМЛ с нормальным кариотипом [44]. GLIS2 (GLI-similar 2) — транскрипционный фактор, относящийся к семейству белков GLI, активируемых каскадом передачи молекулярного сигнала Hh, и регулирующий процесс клеточного деления и самообновления [44]. Принимая во внимание гомологичность белков GLI и GLIS2, R. Masetti et al. изучили возможность блокировки CBFA2T3-GLIS2 соединением GAMT61 — ингибитором GLI1 и GLIS2. Примечательно, что в условиях *in vitro* происходила индукция апоптоза CBFA2T3-GLIS2 — позитивных бластов [45]. Другой потенциальный GLI-ингибитор алисертиб продемонстрировал выраженную антилейкемическую активность на ксенографтах клеточных линий, экспрессирующих CBFA2T3-GLIS2-транскрипт [46]. Однако в клиническом исследовании II фазы зафиксирован плохой ответ у детей и подростков как с солидными опухолями, так и с лейкозами при применении алисертиба в монорежиме [47]. Последующее изучение SMO- и GLI-ингибиторов в рамках доклинических моделей и клинических исследований представляется актуальным в вопросе лечения CBFA2T3-GLIS2 ОМЛ в педиатрии.

Белок BCL-2

Венетоклакс — таргетный противоопухолевый агент, относящийся к классу так называемых BCL-2-миметиков. Препараты этой категории ингибируют антиапоптотические молекулы, такие как BCL-2, BCL-w и BCL-X_L. Специфически связываясь с мишенью, венетоклакс копирует действие физиологических антагонистов BCL-2, что приводит к включению механизмов программируемой клеточной смерти через активацию проапоптотических белков (таких как BIM) и каспазного каскада [48].

В исследовании S.E. Karol et al. (NCT03194932) демонстрируется роль безопасности применения и эффективности венетоклакса в комбинации с высокодозным цитарабином у детей с рецидивом и реф-

рактерными формами ОМЛ. Все пациенты получали венетоклакс в дозе 240–360 мг/м² на 1–28-й дни лечения, высокодозный цитарабин (1000 мг/м² каждые 12 ч, 8 введений) или цитарабин в низких дозах (100 мг/м² каждые 12 ч, 20 введений). При условии ранее полученной суммарной дозы антрациклинов < 270 мг/м² эквивалентно доксорубину к программе лечения добавлялся идарубицин 12 мг/м² на 8-й день. Из 18 больных лимитирующая токсичность была зафиксирована лишь у 1 (5,5 %) — глубокая миелосупрессия на день +50, в то время как остальные демонстрировали адекватную переносимость получаемого лечения. Среди 12 пациентов со снижением числа бластов после 7 дней терапии венетоклаксом более чем на 50 % полная морфологическая ремиссия была достигнута у 7 больных, а частичная — у 3. При этом отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни удалось достичь у 4 пациентов. С учетом обнадеживающих предварительных результатов в рамках текущего исследования проводится попытка эскалации дозы венетоклакса [49].

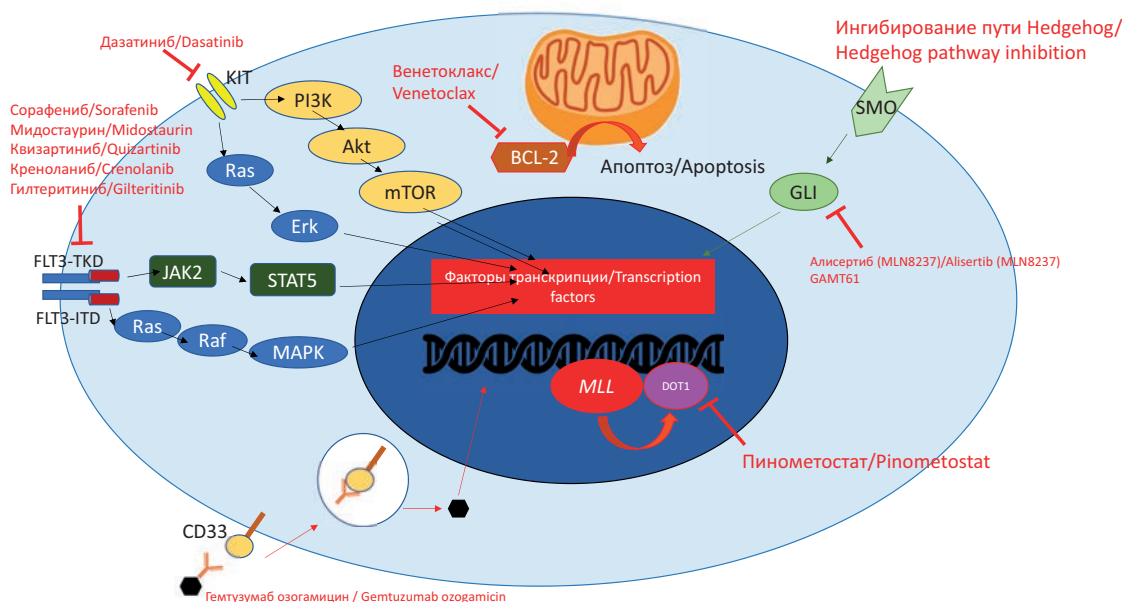
Ген MLL

Наиболее распространенные генетические события, возникающие при ОМЛ в детском возрасте и встречающиеся у 18 % пациентов, связаны с реаранжировками гена *MLL*. У детей первого года жизни встречаемость мутаций с вовлечением *MLL* выше и достигает, по данным некоторых исследований, 50 % [31, 50]. *MLL* — ядерный белок, критически значимый для нормального гемопоэза. *MLL* регулирует экспрессию генов через метилирование лизина в 4-й позиции гистона 3 (H3K4). Насчитывается до 80 генов-партнеров, формирующих транскрипт с *MLL*, что, в конечном счете, реализуется в нарушении регуляции экспрессии генов-мишеней и неконтролируемом делении клетки [51]. Это обусловлено aberrантной активацией сформировавшимися белками слияния гистоновой метилтрансферазы DOT1, обеспечивающей гиперметилирование гистона H3K79 [52]. Невзирая на некоторые различия, зависящие от конкретных генов, формирующих слияние с *MLL*, прогноз для подобных лейкозов остается крайне неблагоприятным, поэтому важна возможность оказания прицельного терапевтического воздействия на *MLL*-реаранжировки [51]. Впечатляющие результаты были достигнуты в рамках доклинических исследований фармакологического ингибирования DOT1 [53], и высокоселективный ингибитор DOT1 пинометостат достиг I фазы клинического исследования по лечению детей с рецидивом/рефрактерной формой ОМЛ с доказанной *MLL*-транслокацией (NCT 02131828). Однако, невзирая на биологическую активность пинометостата и приемлемый профиль безопасности, объективных результатов достигнуто не было [54]. В настоящее время проходят I–II фазы клинических исследований по изучению эффективности пинометостата в синергизме со стандартной химиотерапией в лечении ОМЛ с реаранжировками гена *MLL* у детей и взрослых (NCT03724084).

Основные таргетные мишени и лекарственные препараты молекулярно-направленной терапии ОМЛ представлены на рисунке.

Таким образом, определение сигнальных путей, генов, антигенов и молекулярно-биологических факторов, ответственных за опухолевую трансформацию миелоидной клетки-предшественницы, ее пролиферацию и автономность, не только расширяет современные представления о лейкозогенезе, но и позволяет синтезировать таргетные препараты

для лечения ОМЛ. Блокаторы CD33, BCL-2, FLT3, KIT, MLL — лишь немногие из перечня препаратов, которые активно изучаются и находят свое место в лечении первичных ОМЛ, а также рецидивов и рефрактерных форм заболевания. Полученные в клинических исследованиях данные по мере накопления результатов позволят повысить выживаемость больных ОМЛ за счет активного включения таргетных препаратов в существующие программы лечения у детей.



Основные таргетные мишени и лекарственные препараты
Main targeted targets and drugs

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):31–48. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-00-00. [Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):31–48. (In Russ.)].
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., Lehrnbecher T., Creutzig U., Klusmann J.H., Reinhardt D. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia 2018;32(10):2167–77. doi: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Bolouri H., Farrar J.E., Triche T. Jr, Ries R.E., Lim E.L., Alonzo T.A., Ma Y., Moore R., Mungall A.J., Marra M.A., Zhang J., Ma X., Liu Y., Liu Y., Auvil J., Davidsen T.M., Gesuwan P., Hermida L.C., Salhia B., Capone S., Meshinchi S. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. Nat Med 2018;24:103–12. doi: 10.1038/nm.4439.
4. Chen J., Glasser C.L. New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). Children 2020;7(2):12. doi: 10.3390/children7020012.
5. Gamis A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S., Sung L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., Hirsch B.A., Kahwash S.B., Heerema-McKenney A., Winter L., Glick K., Davies S.M., Byron P., Smith F.O., Aplenc R. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol 2014;32(27):3021–32. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3628.
6. Walter R.B. Investigational CD33-targeted therapeutics for acute myeloid leukemia. Expert Opin Investig Drugs 2018;27:339–48. doi: 10.1080/13543784.2018.1452911.
7. Raza A., Jurcic J.G., Roboz G.J., Maris M., Stephenson J.J., Wood B.L., Feldman E.J., Galili N., Grove L.E., Drachman J.G., Sievers E.L. Complete remissions observed in acute myeloid leukemia following prolonged exposure to lintuzumab: a phase 1 trial. Leuk Lymph 2009;50(8):1336–44. doi: 10.1080/10428190903050013.
8. Feldman E.J., Brandwein J., Stone R., Kalaycio M., Moore J., O'Connor J., Wedel N., Roboz G.J., Miller C., Chopra R., Jurcic J.C., Brown R., Ehmann W.C., Schulman P., Frankel S.R., DeAngelo D., Scheinberg D. Phase III Randomized Multicenter Study of a Humanized Anti-CD33 Monoclonal Antibody, Lintuzumab, in Combination With Chemotherapy, Versus Chemotherapy Alone in Patients With Refractory or First-Relapsed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4110–6. doi: 10.1200/JCO.2005.09.133.
9. Fathi A.T., Erba H.P., Lancet J.E., Stein E.M., Ravandi F., Faderl S., Walter R.B., Advani A.S., DeAngelo D.J., Kovacs J.T., Jillella A., Bixby D., Levy M.Y., O'Meara M.M., Ho P.A., Voellinger J., Stein A.S. A phase 1 trial of vadastuximab talirine combined with hypomethylating agents in patients with CD33-positive AML. Blood 2018;132(11):1125–33. doi: 10.1182/blood-2018-03-841171.
10. Stein E.M., Walter R.B., Erba H.P., Fathi A.T., Advani A.S., Lancet J.E., Ravandi F., Kovacs J.T., DeAngelo D.J., Bixby D., Faderl S., Jillella A.P., Ho P.A., O'Meara M.M., Zhao B., Biddle-Snead C., Stein A.S. A phase 1 trial of vadastuximab talirine as monotherapy in

- patients with CD33-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2018;131(4):387–96. doi: 10.1182/blood-2017-06-789800.
11. Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B., Alonzo T.A., Hurwitz C., Raimondi S.C., Hirsch B., Smith F.O., Mathew P., Arceci R.J., Feusner J., Iannone R., Lavey R.S., Meshinchi S., Gamis A. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012;118:761–9. doi: 10.1002/cncr.26190.
12. Norsworthy K.J., Ko C.W., Lee J.E., Liu J., John C.S., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdur R. FDA Approval Summary: Mylotarg for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Oncologist* 2018;23(9):1103–8. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0604.
13. Mercher T., Schwaller J. Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML): From Genes to Models Toward Targeted Therapeutic Intervention. *Front Pediatr* 2019;7:401. doi:10.3389/fped.2019.00401.
14. Sexauer A.N., Tasian S.K. Targeting FLT3 Signaling in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Front Pediatr* 2017;5:248. doi: 10.3389/fped.2017.00248.
15. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., Kaspers G.J., Heerema N.A., Gerbing R., Lange B.J., Radich J.P. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108(12):3654–61. doi: 10.1182/blood-2006-03-009233.
16. Park D., Kim M., Kim Y., Han K., Lee J.W. Molecular Features of Three Children Diagnosed With Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Lab Med* 2016;36(4):384–6. doi: 10.3343/alm.2016.36.4.384.
17. Manara E., Basso G., Zampini M., Buldini B., Tregnago C., Rondelli R., Masetti R., Bisio V., Frison M., Polato K., Cazzaniga G., Menna G., Fagioli F., Merli P., Biondi A., Pession A., Locatelli F., Pigazzi M. Characterization of children with FLT3-ITD acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP AML-2002 study group. *Leukemia* 2017;31:18–25. doi: 10.1038/leu.2016.177.
18. Locatelli F., Masetti R., Rondelli R., Zecca M., Fagioli F., Rovelli A., Messina C., Lanino E., Bertina A., Favre C., Giorgiani G., Ripaldi M., Ziino O., Palumbo G., Pillon M., Pession A., Rutella S., Prete A. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:181–8. doi: 10.1038/bmt.2014.246.
19. Cloos J., Goemans B.F., Hess C.J., van Oostveen J.W., Waisfisz Q., Corthals S., de Lange D., Boeckx N., Hählen K., Reinhardt D., Creutzig U., Schuurhuis G.J., Zwaan Ch.M., Kaspers G.J.L. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia* 2006;20:1217–20. doi: 10.1038/sj.leu.2404246.
20. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., Gaidzik V.I., Paschka P., Roberts N.D., Potter N.E., Heuser M., Thol F., Bolli N., Gundem G., Van Loo P., Martincorena I., Ganly P., Mudie L., McLaren S., O'Meara S., Raine K., Jones D.R., Teague J.W., Campbell P.J. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.
21. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E., Li L., Furmanski B.D., Mascara G.P., Heym K.M., Christensen R., Onciu M., Shurtleff S.A., Pounds S.B., Pui C.H., Ribeiro R.C., Campana D., Baker S.D. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293–300. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7427.
22. Widemann B.C., Kim A., Fox E., Baruchel S., Adamson P.C., Ingle A.M., Glade Bender J., Burke M., Weigel B., Stempak D., Balis F.M., Blaney S.M. A phase I trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with refractory solid tumors or leukemias: a Children's Oncology Group Phase I Consortium report. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6011–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3284.
23. Baker S.D., Zimmerman E.I., Wang Y.-D., Orwick S., Zatechka D.S., Buaboonnam J., Neale G.A., Olsen S.R., Enemark E.J., Shurtleff S., Rubnitz J.E., Mullighan C.G., Inaba H. Emergence of polyclonal FLT3 tyrosine kinase domain mutations during sequential therapy with sorafenib and sunitinib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2013;19(20):5758–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1323.
24. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., Laumann K., Geyer S., Bloomfield C.D., Thiede C., Prior T.W., Döhner K., Marcucci G., Lo-Coco F., Klisovic R.B., Wei A., Sierra J., Sanz M.A., Brandwein J.M., de Witte T., Niederwieser D., Appelbaum F.R., Medeiros B.C., Tallman M.S., Krauter J., Schlenk R.F., Ganser A., Serve H., Ehninger G., Amadori S., Larson R.A., Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
25. Zwaan C.M., Söderhäll S., Brethon B., Luciani M., Rizzari C., Stam R.W., Besse E., Dutreix C., Fagioli F., Ho P.A., Dufour C., Pieters R. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in children with relapsed or refractory acute leukaemia. *Br J Haematol* 2019;185:623–7. doi: 10.1111/bjh.15593.
26. Cooper T.M., Cassar J., Eckroth E., Malvar J., Sposto R., Gaynon P., Chang B.H., Gore L., August K., Pollard J.A., DuBois S.G., Silverman L.B., Oesterheld J., Gammon G., Magoon D., Annesley C., Brown P.A. A Phase I Study of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4014–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1998.
27. Zimmerman E.I., Turner D.C., Buaboonnam J., Hu S., Orwick S., Roberts M.S., Janke L.J., Ramachandran A., Stewart C.F., Inaba H., Baker S.D. Crenolanib is active against models of drug-resistant FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(22):3607–15. doi: 10.1182/blood-2013-07-513044.
28. Zhao J., Song Y., Liu D. Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia. *Biomark Res* 2019;7:19. doi: 10.1186/s40364-019-0170-2.
29. Liang J., Wu Y.L., Chen B.J., Zhang W., Tanaka Y., Sugiyama H. The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases. *Int J Biol Sci* 2013;9(5):435–43. doi: 10.17150/ijbs.6087.
30. Lin S., Mulloy J.C., Goyama S. RUNX1-ETO leukemia. *Adv Exp Med Biol* 2017;962:151–73. doi:10.1007/978-981-10-3233-2-11.
31. Pui C., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
32. Pession A., Masetti R., Rizzari C., Putti C., Casale F., Fagioli F., Luciani M., Nigro L.L., Menna G., Micalizzi C., Santoro N., Testi A.M., Zecca M., Biondi A., Pigazzi M., Rutella S., Rondelli R., Basso G., Locatelli F. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122:170–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-491621.
33. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., De Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Brit J Haematol* 2011;155(3):366–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.
34. Ustun C., Morgan E., Moodie E., Pullarkat S., Yeung C., Broesby-Olsen S., Ohgami R., Kim Y., Sperr W., Vestergaard H., Chen D., Kluin P.M., Dolan M., Mrózek K., Czuchlewski D., Horny H.P., George T.I., Kristensen T.K., Ku N.K., Yi C.A., Borthakur G. Core-binding factor acute myeloid leukemia with t(8;21): Risk factors and a novel scoring system (I-CBfit). *Cancer Med* 2018;7(9):4447–55. doi: 10.1002/cam4.1733.
35. Wang Y., Zhao L., Wu C., Liu P., Shi L., Liang Y., Xiong S., Mi J., Chen Z., Ren R., Chen S. C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(6):2450–5. doi: 10.1073/pnas.1019625108.
36. Manara E., Bisio V., Masetti R., Beqiri V., Rondelli R., Menna G., Micalizzi C., Santoro N., Locatelli F., Basso G., Pigazzi M. Core-binding factor acute myeloid leukemia in pediatric patients enrolled in the AIEOP AML 2002/01 trial: screening and prognostic impact of c-KIT mutations. *Leukemia* 2014;28(5):1132–4. doi: 10.1038/leu.2013.339.
37. Paschka P., Schlenk R.F., Weber D., Benner A., Bullinger L., Heuser M., Gaidzik V., Thol F., Agrawal M., Teleanu V., Lübbert M., Fiedler W., Radsak M., Krauter J., Horst H.-A., Greil R., Mayer K., Kündgen A., Martens U., Heil G., Salih H.R., Hertenstein B., Schwänen C., Wulf G., Lange E., Pfreundschuh M., Ringhoffer M., Girschikofsky M., Heinicke T., Kraemer D., Göhring G., Ganser A., Döhner K., Döhner H. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia – results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia* 2018;32:1621–30. doi: 10.1038/s41375-018-0129-6.

38. Briscoe J., Thérond P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:416–29. doi: 10.1038/nrm3598.
39. Campbell V., Copland M. Hedgehog signaling in cancer stem cells: a focus on hematological cancers. *Stem Cells Cloning* 2015;8:27–38. doi: 10.2147/SCCAA.S58613.
40. Martinelli G., Oehler V.G., Papayannidis C., Courtney R., Shaik M.N., Zhang X., O'Connell A., McLachlan K.R., Zheng X., Radich J., Baccarani M., Kantarjian H.M., Levin W.J., Cortes J.E., Jamieson C. Treatment with PF-04449913, an oral smoothened antagonist, in patients with myeloid malignancies: a phase I safety and pharmacokinetics study. *Lancet Haematol* 2015;2:e339–46. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00096-4.
41. Cortes J.E., Heidel F.H., Hellmann A., Fiedler W., Smith B.D., Robak T., Montesinos P., Pollyea D.A., Des Jardins P., Ottmann O., Ma W.W., Shaik M.N., Laird A.D., Zeremski M., O'Connell A., Chan G., Heuser M. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33(2):379–89. doi: 10.1038/s41375-018-0312-9.
42. Gruber T.A., Gedman A.L., Zhang J., Koss C.S., Marada S., Huy Q.T., Chen S.C., Su X., Oden S.K., Dang J., Wu G., Gupta V., Andersson A.K., Pounds S., Shi L., Easton J., Barbato M.I., Mulder H.L., Manne J., Wang J., Rusch M., Ranade S., Ganti R., Parker M., Ma J., Radtke I., Ding L., Cazzaniga G., Biondi A., Kornblau S.M., Ravandi F., Kantarjian H., Nimer S.D., Döhner K., Döhner H., Ley T.J., Ballerini P., Shurtleff S., Tomizawa D., Adachi S., Hayashi Y., Tawa A., Shih L.-Y., Liang D.-C., Rubnitz J.E., Pui C.-H., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22(5):683–97. doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.007.
43. Masetti R., Pigazzi M., Togni M., Astolfi A., Indio V., Manara E., Casadio R., Pession A., Basso G., Locatelli F. CBFA2T3-GLIS2 fusion transcript is a novel common feature in pediatric, cytogenetically normal AML, not restricted to FAB M7 subtype. *Blood* 2013;121(17):3469–72. doi: 10.1182/blood-2012-11-469825.
44. Masetti R., Bertuccio S.N., Pession A., Locatelli F. CBFA2T3-GLIS2-positive acute myeloid leukaemia. A peculiar paediatric entity. *Br J Haematol* 2019;184(3):337–47. doi: 10.1111/bjh.15725.
45. Masetti R., Bertuccio S.N., Astolfi A., Chiarini F., Lonetti A., Indio V., De Luca M., Bandini J., Serravalle S., Franzoni M., Pigazzi M., Maria Martelli A., Basso G., Locatelli F., Pession A. Hh/Gli antagonist in acute myeloid leukemia with CBFA2T3-GLIS2 fusion gene. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):26. doi: 10.1186/s13045-017-0396-0.
46. Thiollier C., Lopez C.K., Gerby B., Ignacimoutou C., Poglio S., Duffourd Y., Guégan J., Rivera-Munoz P., Bluteau O., Mabialah V., Diop M., Wen Q., Petit A., Bauchet A.L., Reinhardt D., Bornhauser B., Gautheret D., Lecluse Y., Landman-Parker J., Radford L., Vainchenker W., Dastugue N., de Botton S., Dessen P., Bourquin J.-P., Crispino J.D., Ballerini P., Bernard O.A., Pflumio F., Mercher T. Characterization of novel genomic alterations and therapeutic approaches using acute megakaryoblastic leukemia xenograft models. *J Exp Med* 2012;209(11):2017–31. doi: 10.1084/jem.20121343.
47. Mosse Y.P., Fox E., Teachey D.T., Reid J.M., Sagfren S.L., Carol H., Lock R.B., Houghton P.J., Smith M.A., Hall D.C., Barkauskas D.A., Krailo M., Voss S.D., Berg S.L., Blaney S., Weigel B.J. A Phase II Study of Alisertib in Children with Recurrent/Refractory Solid Tumors or Leukemia: Children's Oncology Group Phase I and Pilot Consortium (ADVL0921) *Clin Cancer Res* 2019;25(11):3229–38. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2675.
48. Juárez-Salcedo L.M., Desai V., Dalia S. Venetoclax: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context* 2019;8:212574. doi: 10.7573/dic.212574.
49. Karol S.E., Alexander T., Das Gupta S., Pounds S.B., Canavera K., Klcio J.M., Lacayo N.J., Pui C.-H., Opferman J.T., Rubnitz J.E. Safety and activity of venetoclax in combination with high-dose cytarabine in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:15. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10004
50. Masetti R., Vendemini F., Zama D., Biagi C., Pession A., Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr* 2015;3:37. doi: 10.3389/fped.2015.00037.
51. Winters A.C., Bernt K.M. MLL-Rearranged Leukemias-An Update on Science and Clinical Approaches. *Front Pediatr* 2017;5:4. doi: 10.3389/fped.2017.00004.
52. Steger D.J., Lefterova M.I., Ying L., Stonestrom A.J., Schupp M., Zhuo D., Vakoc A.L., Kim J.E., Chen J., Lazar M.A., Blobel G.A., Vakoc C.R. DOT1L/KMT4 recruitment and H3K79 methylation are ubiquitously coupled with gene transcription in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 2008;28(8):2825–39. doi: 10.1128/MCB.02076-07.
53. Daigle S.R., Olhava E.J., Therkelsen C.A., Basavapathruni A., Jin L., Boriack-Sjodin P.A., Allain C.J., Klaus C.R., Raimondi A., Scott M.P., Waters N.J., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood* 2013;122(6):1017–25. doi: 10.1182/blood-2013-04-497644.
54. Stein E.M., Garcia-Manero G., Rizzieri D.A., Tibes R., Berdeja J.G., Savona M.R., Jongen-Lavrenic M., Altman J.K., Thomson B., Blakemore S.J., Daigle S.R., Waters N.J., Suttle A.B., Clawson A., Pollock R., Krivtsov A., Armstrong S.A., DiMartino J., Hedrick E., Löwenberg B., Tallman M.S. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia. *Blood* 2018;131(24):2661–9. doi: 10.1182/blood-2017-12-818948.

Статья поступила в редакцию: 24.03.2020. Принята в печать: 13.07.2020.

Article was received by the editorial staff: 24.03.2020. Accepted for publication: 13.07.2020.

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики

Е.Б. Мачнева^{1,2}, М.А. Болохонова¹, Т.З. Алиев¹, Д.В. Шевцов¹,
А.М. Сулейманова¹, Н.В. Сидорова¹, Е.А. Османов¹, К.И. Киргизов¹

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

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

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

Ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), или трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), в настоящее время является общепризнанным и тяжелым осложнением ТГСК с высоким риском летальности. ТМА характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, возникающими в результате скопления тромбоцитов в микроциркуляторном русле, что приводит к дисфункции ишемизированного органа. В основе патогенеза ТА-ТМА лежит повреждение эндотелия различными триггерными факторами (в частности, химиотерапевтические агенты в режиме кондиционирования, применение ингибиторов кальциневрина, аллореактивность, инфекционные агенты), вследствие чего создаются провоспалительный и протромботический статусы, а также запускаются классический и альтернативный пути активации системы комплемента. В статье представлены основные особенности терминологии, патогенеза, клинических проявлений ТА-ТМА, а также существующие в настоящее время терапевтические стратегии, применяемые при данной патологии. На клиническом примере продемонстрированы основные проблемы ведения пациентов с ТА-ТМА.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тромботическая микроангиопатия, реакция «трансплантат против хозяина», ингибиторы кальциневрина, комплемент, ритуксимаб, екулизумаб, дефибрид

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Болохонова М.А., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):86–93.

Thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation: general characteristics and an example from clinical practice

E.B. Machneva^{1,2}, M.A. Bolokhonova¹, T.Z. Aliev¹, D.V. Shevtsov¹,
A.M. Suleymanova¹, N.V. Sidorova¹, E.A. Osmanov¹, K.I. Kirgizov¹

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 Prospekt, Moscow, 117997, Russia

Associated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is currently a generally recognized and severe complication of HSCT with a high risk of mortality. TMA is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia, resulting in the accumulation of platelets in the microvasculature, which leads to dysfunction of the ischemic organ. The pathogenesis of TA-TMA is based on endothelial damage by various trigger factors (in particular, chemotherapeutic agents in the conditioning regimen, the use of calcineurin inhibitors, alloreactivity, infectious agents). The article presents the peculiarities of terminology, pathogenesis and clinical manifestations of TA-TMA, methods of therapy for this pathology. Examples of management of patients with TA-TMA are demonstrated using a clinical example.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, thrombotic microangiopathy, graft versus host disease, calcineurin inhibitors, complement, rituximab, eculizumab, defibrinogen

For citation: Machneva E.B., Bolokhonova M.A., Aliev T.Z., Shevtsov D.V., Suleymanova A.M., Sidorova N.V., Osmanov E.A., Kirgizov K.I. Thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation: general characteristics and an example from clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):86–93.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения детской 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>

М.А. Болохонова: клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: masha151922@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4933-8750>

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>

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 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>

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist 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, 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>

M.A. Bolokhonova: 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, masha151922@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4933-8750>

T.Z. Aliyev: 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>

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

A.M. Suleymanova: 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: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

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>

E.A. Osmanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head 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: 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 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

М.А. Болохонова: 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

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: научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.B. Machneva: article design development, 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

M.A. Bolokhonova: 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. Aliyev, 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

N.V. Sidorova: analysis of scientific material, description of the clinical case, literary editing

K.I. Kirgizov: selection of topics for publication and article design development, scientific edition of the article

E.A. Osmanov: 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

Ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), или трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), в настоящее время является общепризнанным и тяжелым осложнением ТГСК с высоким риском летальности. Пациенты, пережившие ТА-ТМА, могут страдать длительной и хронической дисфункцией поврежденных органов. В настоящее время ТА-ТМА представляется мультисистемной патологией, возникающей в результате воздействия различных триггеров, вызывающих повреждение эндотелия мелких сосудов, с последующим поражением тканей в различных органах. Наиболее частым органом-мишенью при ТА-ТМА являются почки, а также легкие, кишечник, сердце и мозг, поражение которых имеет специфические клинические проявления [1].

ТМА представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, возникающей в результате скопления тромбоцитов в микроциркуляторном русле и приводящей к дисфункции ишемизированного органа [2]. Поскольку эта патология может возникать в различных клинических ситуациях, международной рабочей группой предложен консенсус по стандартизации терминологии ТМА (рис. 1).

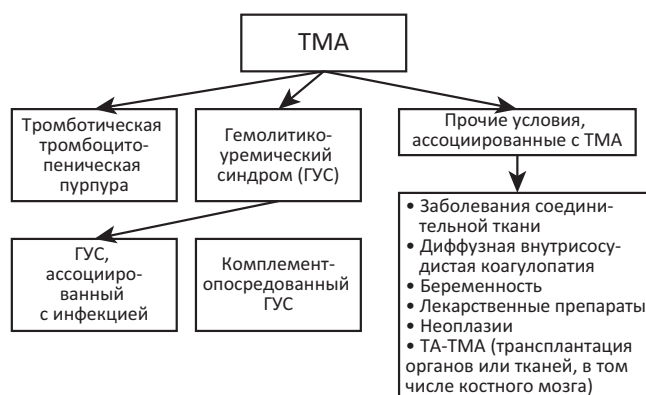


Рис. 1. Терминология ТМА (адаптировано из [3])

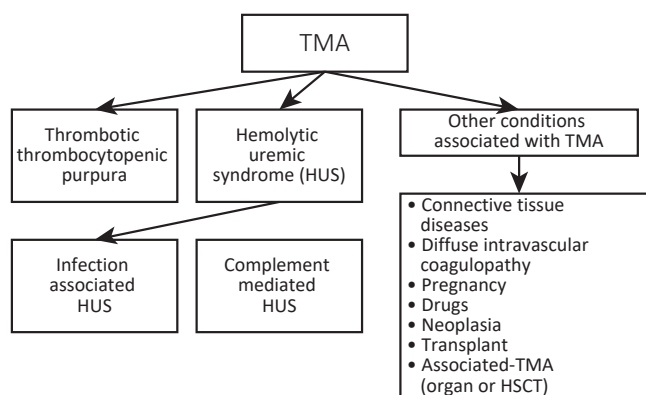


Fig. 1. Terminology of TMA (adapted from [3])

Патогенез и клинические проявления трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

В случае ТА-ТМА эндотелиальное повреждение происходит под действием различных триггеров, связанных с трансплантацией: кондиционирование, липополисахариды, инфекционные агенты, ингибиторы кальциневрина, аллореактивность, (реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)). Повреждение эндотелия создает протромботический и провоспалительный статусы, способствующие окклюзии капилляров. Важную роль в развитии ТА-ТМА может также играть нарушение регуляции системы комплемента и возможное присутствие специфических антител (специфичных для донора или реципиента, антител к фактору комплемента Н). Активация системы комплемента по классическому пути (под воздействием химиотерапии, инфекций, РТПХ) и по альтернативному пути (в результате генетически детерминированной мутации некоторых генов – *CFH*, *CFI*, *CFB*, *CFHR1*, 3, 5) приводит к образованию депозитов фракции C4d или C5b-9 (мембрано-атакующий комплекс) соответственно [4].

В настоящее время гипотеза «двойного удара» пытается объединить все эти патогенетические механизмы [5]. Первый «удар» производится обычными воздействиями, которые может получить любая эндотелиальная клетка (растворимые медиаторы взаимодействия с клетками, оксигенация, гемодинамика, температура, pH), в сочетании с предрасполагающими факторами риска, такими как длительная иммобилизация, бактериально-грибковая инфекция, лейкопения без ремиссии, применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), неродственная ТГСК, несоответствие донора и реципиента по HLA, флуорабин, высокие дозы бусульфана в режиме кондиционирования. Второй «удар» – это воздействие ингибиторов кальциневрина, сиролимуса, тяжелых инфекций или тотального облучения тела. В результате воздействия этих факторов запускаются патогенетические механизмы развития ТМА (рис. 2).

Клинические проявления ТА-ТМА разнообразны, а поскольку патология носит мультисистемный характер, то страдают различные органы-мишени (табл. 1).

Диагностические критерии трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики ТА-ТМА является биопсия пораженного органа, в клинической практике зачастую невозможно получить необходимые биоптаты. Поэтому наиболее значимыми являются клиничко-лабораторные критерии, часть из которых может указывать на неблагоприятный прогноз (табл. 2).

Клинические формы, распространенность, факторы риска и прогноз при трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

ТА-ТМА, ассоциированная с приемом ингибиторов кальциневрина, является клинической формой

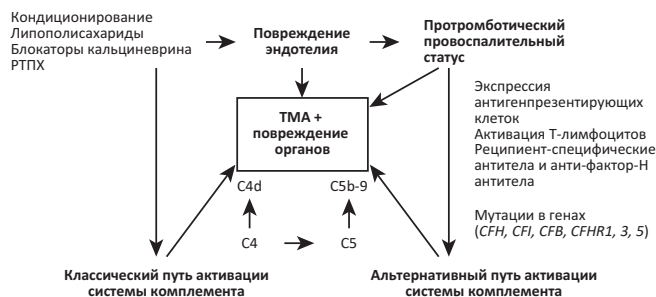


Рис. 2. Патогенез ТА-ТМА (адаптировано из [6])

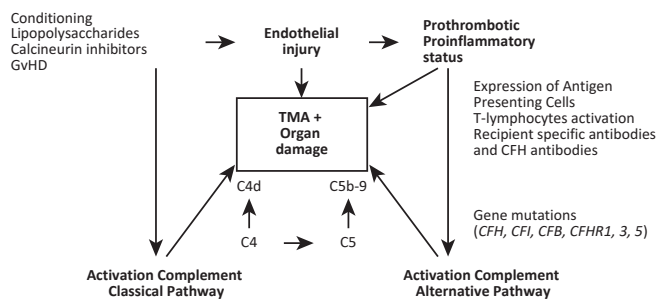


Fig. 2. Pathogenesis of TA-TMA (adapted from [6])

Таблица 1. Клинические проявления ТА-ТМА (адаптировано из [2])

Table 1. Clinical manifestations of TA-TMA (adapted from [2])

Синдром Syndrome	Проявления Manifestations
Манифестация микроангиопатической гемолитической анемии Manifestations of microangiopathic hemolytic anemia	Возникшая <i>de novo</i> анемия <i>De novo anemia</i>
	Возникшая <i>de novo</i> тромбоцитопения <i>De novo thrombocytopenia</i>
Почки Kidney	Повышенная потребность в трансфузиях компонентов крови <i>Increased transfusion requirements</i>
	Повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови <i>Elevated LDH</i>
Легкие Lungs	Повышение количества шизоцитов в крови <i>Schistocytes in the blood</i>
	Снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови <i>Decreased haptoglobin</i>
Манифестация органного поражения Manifestations of organ damage	
Почки Kidney	Снижение скорости клубочковой фильтрации <i>Decreased glomerular filtration rate</i>
	Протеинурия <i>Proteinuria</i>
Легкие Lungs	Артериальная гипертензия (требующая для коррекции назначения ≥ 2 препаратов) <i>Hypertension (≥ 2 medications)</i>
	Гипоксемия, респираторный дистресс <i>Hypoxemia, respiratory distress</i>
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Желудочно-кишечное кровотечение/абдоминальный болевой синдром/илеус <i>Abdominal pain/gastrointestinal bleeding/ileus</i>
	Головные боли/спутанность сознания <i>Headaches/confusion</i>
Центральная нервная система (ЦНС) Central nervous system	Галлюцинации/судороги <i>Hallucinations/seizures</i>
	Рефрактерный к терапии перикардиальный/плевральный выпот и/или асцит без сопутствующих генерализованных отеков <i>Refractory pericardial/pleural effusion, and/or ascites, without generalized edema</i>
Полисерозит Polyserositis	

с хорошим прогнозом, в то время как ТА-ТМА, не связанная с приемом ингибиторов кальциневрина, имеет значительно худший прогноз и требует активных терапевтических мер. Клинические проявления в среднем манифестируют с +32-го по +40-й дни после ТГСК ($> 92\%$ до дня +100).

Частота встречаемости неизвестна из-за различия применяемых диагностических критериев. Согласно литературным данным, охватывающим публикации, связанные с аллогенной ТГСК, распространенность ТА-ТМА варьирует от 0,5 до 76 %. В исследовании ЕВМТ (критерии IWG), включавшем 406 аллогенных ТГСК, распространенность ТА-ТМА составила 7 % [10]; по результатам метаанализа, выполненного George and Selby (2004), включавшего данные о 5423 трансплантациях, — 8,2 % [11]; в проспективном исследовании S. Jodele et al. (2014) — 39 % [6].

Основными факторами риска развития ТА-ТМА являются применение ингибиторов кальциневрина и сиролимуса, вирусные (цитомегаловирус, аденовирус, ВК-вирус и т. д.) или грибковые инфекции, РТПХ, ТГСК от неродственного/неполностью совместимого донора (вероятно, из-за большей частоты развития инфекций и РТПХ) и полиморфизм отдельных генов.

Даже при разрешении ТА-ТМА пациенты имеют повышенный риск хронической болезни почек и артериальной гипертензии.

Профилактика и лечение трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Систематический скрининг ТА-ТМА в раннем посттрансплантационном периоде включает скрининг ЛДГ и протеинурии 3 раза в неделю, ежедневное измерение артериального давления.

При выявлении каких-либо признаков ТА-ТМА оценивают шизоцитоз в периферической крови, количественную протеинурию и концентрацию в сыворотке крови гаптоглобина и C5b-9-компонента комплемента. В случае выявления диагностических критериев ТА-ТМА без протеинурии и без увеличения C5b-9 производится отмена ингибиторов кальциневрина, устраняется любая возможная причина ТМА (инфекция, РТПХ и т. д.). При наличии протеинурии ≥ 30 мг/дл или повышения уровня сывороточного C5b-9 дополнительно применяются методы специфической терапии (табл. 3) [2].

В настоящее время получены обнадеживающие результаты исследований о лечении ТА-ТМА с использованием дефибротида [15, 16]. На животных моделях и исследованиях на людях было показано, что этот препарат влияет на агрегацию тромбоцитов [17] и уровень в плазме ряда белков с антитромботической активностью, включая t-PA и PAI-1, простациклин, тромбомодулин [18, 19], тем самым снижая прокоагулянтную активность [20]. Кроме того, дефибротид защищает эндотелий от повреждающего воздействия ингибиторов кальциневрина и сиролимуса [21].

Таблица 2. Диагностические критерии ТА-ТМА (адаптировано из [2])

Table 2. Diagnostic criteria for TA-TMA (adapted from [2])

Критерий Criteria	Источник Source			
	BMT-CTN ¹ [7]	IWG ² [8]	B.S. Cho et al., 2010 [9]	S. Jodele et al., 2014 [6]
Шизоциты Schistocytes	≥ 2 в поле зрения	≥ 4 % в 8 полях зрения	≥ 2 в поле зрения	+
Повышение ЛДГ (ранний клинический признак ТМА) Elevated LDH (earlier clinical signs of TMA)	+	+	+	+
De novo тромбоцитопения De novo thrombocytopenia	—	+	+	+
Снижение гемоглобина (или повышение потребности в трансфузиях эритроцитарной массы) Decreased Hb (or increased red cell transfusion)	—	+	+	+
Отрицательная проба Кумбса Coombs (—ve)	+	—	+	—
Снижение концентрации гаптоглобина ↓ haptoglobin	—	+	+	—
Почечная/неврологическая дисфункция Renal/neurological dysfunction	+	—	—	—
Нормокоагуляция Coagulation normal	—	—	+	—
Протеинурия или соотношение белок/креатинин ≥ 2 мг/мг (ранний клинический признак ТМА) Proteinuria or protein/creatinine ratio ≥ 2 mg/mg (earlier clinical signs of TMA)	—	—	—	±
Артериальная гипертензия, рефрактерная к ≥ 2 гипотензивным препаратам (ранний клинический признак ТМА) Hypertension refractory to ≥ 2 antihypertensive drugs (earlier clinical signs of TMA)	—	—	—	±
Повышенный уровень C5b-9 в сыворотке крови Increased serum C5b-9 levels	—	—	—	±

Примечание. ¹ — Blood and Marrow Transplants Clinical Trials Network; ² — International Working Group; + — обязательный критерий; ± — признак, необязательный для диагностики ТА-ТМА, но его наличие указывает на неблагоприятный прогноз ТА-ТМА.

Note. + — required; ± — factors not necessary for TA-TMA diagnosis, but their presence indicate a high-risk TA-TMA.

Таблица 3. Терапия ТА-ТМА (адаптировано из [2])

Table 3. TA-TMA therapy (adapted from [2])

Вид терапии Therapy	Применение Use	Источник Source
Поддерживающая Supportive	Отмена ингибиторов кальциневрина (замена на глюкокортикостероиды или микофенолата мофетил), терапия инфекции и РТПХ Stop calcineurin inhibitors (substitute by glucocorticosteroids or mycophenolate mofetil) treat infection, GVHD	[2]
Терапевтический плазмобмен (ТП) Therapeutic plasma exchange (TPE)	В недавних проспективных исследованиях эффективность составила 59–64 % (преимущество раннего начала терапии) In recent prospective studies, 59–64 % of CR (better if started early) У пациентов с наличием антител к фактору комплемента Н лучшие результаты наблюдались при сочетании ТП и ритуксимаба (ритуксимаб следует вводить после ТП) In patients with antibodies anti-factor H, better/good results with TPE ± rituximab (rituximab should be administered after TPE) Нельзя сочетать ТП с введением экулизумаба Do not associate TPE with eculizumab	[2]
Ритуксимаб Rituximab	Показана эффективность применения ритуксимаба в сочетании с ТП у 12 из 15 пациентов с ТА-ТМА (ритуксимаб вводился сразу после процедуры ТП) Reported 12/15 responses to rituximab + TPE (rituximab should be administrated immediately after TPE)	[12]
Дефибротид Defibrotide	Сообщается о 77 % эффективности применения дефибротида в группе из 46 пациентов (взрослых и детей) с ТМА Recent report with 46 adults and children: 77% of CR	[13]
Экулизумаб Eculizumab	Получено 67 % ответов на введение экулизумаба при ТА-ТМА с протеинурией и увеличением/отсутствием увеличения сывороточного C5b-9 Indicated in TA-TMA with proteinuria ± > sC5b-9: 67 % of responses Детям могут потребоваться более высокие дозы препарата Children could require higher doses	[14]

Механизм терапевтического действия ритуксимаба при ТА-ТМА в настоящее время до конца неизвестен, однако предполагается его ведущая роль в блокировании аутоантител, при этом отмечается положитель-

ное иммунорегуляторное воздействие ритуксимаба у пациентов с ТА-ТМА, у которых после ТГСК были обнаружены аутоантитела к фактору комплемента Н [22–26].

Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против компонента комплемента C5, которое предотвращает повреждение эндотелия, блокируя образование мембрано-атакующего комплекса (рис. 3). В Российской Федерации в настоящее время широко применяется первый биоаналог экулизумаба (Элизария) [27], биоаналогичность оригинальному препарату которого была подтверждена результатами ряда клинических исследований [28, 29].

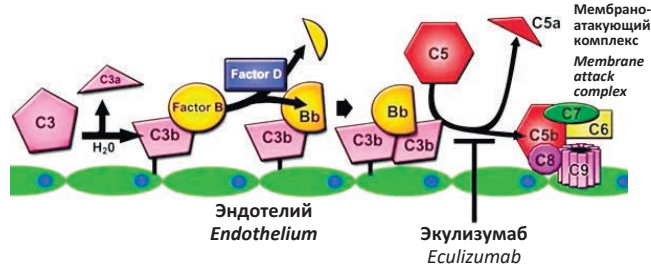


Рис. 3. Механизм действия экулизумаба [14]

Fig. 3. The mechanism of action of eculizumab [14]

Клинический пример

Пациентка, 17 лет, поступила в отделение детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с основным диагнозом: острый лимфобластный лейкоз, пре-пре-B-иммуновариант, высокий риск, ЦНС-статус I, поздний комбинированный рецидив (поражение костного мозга и правой большеберцовой кости), 2-я клиничко-гематологическая ремиссия. Учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора, пациентке была выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора (матери). Режим кондиционирования включал треосульфан, флударабин, цитарабин, бортезомиб, антитимоцитарный глобулин, профилактика РТПХ — такролимус.

В раннем посттрансплантационном периоде у пациентки отмечалось развитие инфекционных, токсических и иммунных осложнений. До момента восстановления лейкопоза, констатированного на +17-й день, были диагностированы фебрильная аплазия кроветворения, орофарингеальный мукозит до IV степени, успешно купированные назначением системной антимикробной терапии. После восстановления лейкопоза манифестировала токсическая энцефалопатия, ассоциированная с приемом такролимуса, — на фоне высокой концентрации такролимуса в крови у пациентки отмечались развитие тремора конечностей, нарушение координации движений, стойкая артериальная гипертензия, нарушения сна, невротический синдром. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки токсической лейкоэнцефалопатии, в связи с чем такролимус был отменен, профилактика РТПХ в дальнейшем проводилась с использованием глюкокортикоидов, сиролимуса. Однако далее отмечалось развитие ТА-ТМА, сопровождавшееся мультисистемным поражением: развитием гемоколита, геморрагического цистита, тромбоцитопении с высокой трансфузионной

зависимостью от тромбоконцентрата, повышенным уровнем ЛДГ (до 1200 Ед/л), шизоцитов (до 4–5 %). Течение ТА-ТМА усугублялось манифестацией тяжелой острой РТПХ до IV степени с поражением кожи (рис. 4) — вплоть до эпидермолиза, печени с развитием гипербилирубинемии до 400 мкмоль/л, кишечника, а также присоединением полиэтиологического инфекционного процесса, обусловленного цитомегаловирусной, аденовирусной вирусемией, бактериальными возбудителями.



Рис. 4. Поражение кожи у пациентки при острой РТПХ

Fig. 4. Skin lesions in a patient with acute GVHD

В терапии РТПХ с учетом развития ТА-ТМА на фоне приема ингибиторов кальциневрина и сиролимуса, а также стероидной резистентности были назначены ингибиторы янус-киназы, ведолизумаб, абатацепт, ритуксимаб, с антицитокиновой целью — тоцилизумаб. По жизненным показаниям в целях терапии ТА-ТМА был назначен экулизумаб в суммарной дозе 600 мг. После введения экулизумаба отмечался положительный эффект в течении ТА-ТМА в виде нормализации ЛДГ, снижения трансфузионной зависимости от тромбоконцентрата, снижения шизоцитоза, купирования геморрагического цистита, гемоколита. В дальнейшем на фоне комплексной терапии констатировано улучшение в течении РТПХ: снижение концентрации билирубина в крови, купирование кожного поражения с последующей эпителизацией участков эпидермолиза, улучшение характера кала. Однако после +60-го дня отмечалось прогрессирование гипофункции трансплантата вплоть до агранулоцитоза, по данным анализа гемопоэтическо-

го химеризма в костном мозге выявлено 13 % собственных клеток по общему химеризму и 64 % собственных клеток по CD34⁺-линии. Проводилась стимуляция лейкопоза Г-КСФ без эффекта. На фоне гипофункции трансплантата у пациентки манифестировал генерализованный полиэтиологичный инфекционный процесс с развитием сепсиса, повышением провоспалительных маркеров в сыворотке крови (прокальцитонин — до 1,26 нг/мл, С-реактивный белок — до 197 мг/л, интерлейкин-6 — до 8159 пг/мл), без ответа на комбинированную антимикробную терапию. Последующее развитие у пациентки септического шока и полиорганной недостаточности привели к летальному исходу.

Заключение

ТА-ТМА представляет собой тяжелое осложнение ТГСК, которое имеет сложный патогенез, связанный с факторами риска, а также с рядом других осложнений, специфичных для трансплантации. В частности, при РТПХ триггерным фактором может являться повреждение эндотелия, после чего развиваются уже иммунопатологические процессы. В свою очередь РТПХ может служить пусковым фактором развития ТА-ТМА. Вероятнее всего, у пациентки в продемонстрированном выше клиническом случае первичным было развитие эндотелиального повреждения, которое явилось триггером иммунопатологического процесса с развитием РТПХ. Следует отметить, что у пациентки целый ряд факторов риска являлся общим для развития РТПХ и ТА-ТМА, в частности

гаплоидентичный донор, химиотерапевтические препараты, включенные в режим кондиционирования, развитие тяжелого инфекционного процесса в посттрансплантационном периоде. Кроме того, для развития ТА-ТМА значимым фактором риска в представленном клиническом случае являлось применение в качестве профилактики РТПХ ингибиторов кальциневрина и сиролимуса. Сочетанный характер осложнений после ТГСК (инфекционный, токсический, иммунный) у пациентки в представленном клиническом примере явился основной проблемой при определении тактики лечения и в итоге стал главной причиной неблагоприятного исхода.

В настоящее время, благодаря углублению представлений о патогенезе ТА-ТМА, терапия данной патологии стала более успешной. В частности, обнаружение роли компонентов комплемента в ее развитии позволило успешно применять экулизумаб, а ритуксимаб использовать для блокирования иммунопатологических процессов, вносящих вклад в развитие эндотелиального повреждения. Определение новых маркеров ТА-ТМА позволяет диагностировать патологию на ранних этапах, что значительно облегчает терапию. Стандартные стратегии лечения, включающие более четкие показания и схемы плазмообмена, применения ритуксимаба, экулизумаба и дефибротида, могут быть определены благодаря обмену опытом между трансплантационными центрами и продолжению анализа данных исследований на больших группах пациентов с ТА-ТМА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jodele S., Laskin B.L., Dandoy C.E., Myers K.C., El-Bietar J., Davies S.M., Goebel J., Dixon B.P. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015;29(3):191–204. doi:10.1016/j.blre.2014.11.001.
- Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. This Springer, 2019. 688 p.
- Scully M., Cataland S., Coppo P., de la Rubia J., Friedman K.D., Hovinga J.K., Lämmle B., Matsumoto M., Pavenski K., Sadler E., Sarode R., Wu H.; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15:312–22. doi: 10.1111/jth.13571.
- Jodele S., Zhang K., Zou F., Laskin B., Dandoy C.E., Myers K.C., Lane A., Meller J., Medvedovic M., Chen J., Davies S.M. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2016;127:989–96. doi: 10.1182/blood-2015-08-663435.
- Khosla J., Yeh A.C., Spitzer T.R., Dey B.R. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:129–37. doi: 10.1038/bmt.2017.207.
- Jodele S., Davies S.M., Lane A., Khoury J., Dandoy C., Goebel J., Myers K., Grimley M., Bleesing J., El-Bietar J., Wallace G., Chima R.S., Paff Z., Laskin B.L. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124:645–53. doi: 10.1182/blood-2014-03-564997.
- Ho V.T., Cutler C., Carter S., Martin P., Adams R., Horowitz M., Ferrara J., Soiffer R., Giral S. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.06.001.
- Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J., Clark R.E., George J.N., Gratwohl A., Holler E., Iacobelli M., Kentouche K., Lämmle B., Moake J.L., Richardson P., Socié G., Zeigler Z., Niederwieser D., Barbui T.; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92:95–100. doi: 10.3324/haematol.10699.

9. Cho B.S., Yahng S.A., Lee S.E., Eom K.S., Kim Y.J., Kim H.J., Lee S., Min C.K., Cho G.S., Kim D.W., Lee J.W., Min W.S., Park C.W. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90:918–26. doi: 10.1097/tp.0b013e3181f24e8d.
10. Ruutu T., Hermans J., Niederwieser D., Gratwohl A., Kiehl M., Volin L., Bertz H., Ljungman P., Spence D., Verdonck L.F., Prentice H.G., Bosi A., du Toit C.E., Brinch L., Apperley J.F.; EBMT Chronic Leukaemia Working Party. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002;118:1112–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03721.x.
11. George J.N., Selby G.B. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1073–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1704513.
12. Uderzo C.C., Jodele S., Missiry M.E., Ciceri F., Busca A., Bacigalupo A., Corbacioglu S. Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) and consensus based diagnostic and therapeutic recommendations: which TA-TMA patients to treat and when? *J Bone Marrow Res* 2014;2:152–9. doi: 10.4172/2329-8820.1000152.
13. Yeates L., Slatter M.A., Bonanomi S., Lim F.L.W.I., Ong S.Y., Dalissier A., Barberi W., Shulz A., Duval M., Heilmann C., Willekens A., Hwang W.H.Y., Uderzo C., Bader P., Gennery A.R. Use of defibrotide to treat transplant-associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study of the paediatric diseases and inborn errors working parties of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:762–4. doi:10.1038/bmt.2016.351.
14. Jodele S., Fukuda T., Mizuno K., Vinks A.A., Laskin B.L., Goebel J., Dixon B.P., Chima R.S., Hirsch R., Teusink A., Lazear D., Lane A., Myers K.C., Dandoy C.E., Davies S.M. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):307–15. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.002.
15. Uderzo C., Bonanomi S., Busca A., Renoldi M., Ferrari P., Iacobelli M., Morreale G., Lanino E., Annaloro C., Della Volpe A., Alessandrino P., Longoni D., Locatelli F., Sangalli H., Rovelli A. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82:638–44. doi: 10.1097/01.tp.0000230373.82376.46.
16. Narimatsu H., Kami M., Hara S., Matsumura T., Miyakoshi S., Kusumi E., Kakugawa Y., Kishi Y., Murashige N., Yuji K., Masuoka K., Yoneyama A., Wake A., Morinaga S., Kanda Y. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:517–23. doi: 10.1038/sj.bmt.1705099.
17. Corti P., Uderzo C., Tagliabue A., Della Volpe A., Annaloro C., Tagliaferri E., Balduzzi A. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:542–3. doi: 10.1038/sj.bmt.1703414.
18. Davi G., Catalano I., Belvedere M., Amato S., Mogavero A., Giammarresi C., Alaimo P., Notarbartolo A. Effects of defibrotide on fibrinolytic activity in diabetic patients with stable angina pectoris. *Thromb Res* 1992;65:211–20. doi: 10.1016/0049-3848(92)90241-2.
19. Cella G., Sbarai A., Mazzaro G., Motta G., Carraro P., Andreozzi G.M., Hoppensteadt D.A., Fareed J. Tissue factor pathway inhibitor release induced by defibrotide and heparins. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:225–8. doi: 10.1177/107602960100700308.
20. Falanga A., Vignoli A., Marchetti M., Barbui T. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. *Leukemia* 2003;17:1636–42. doi: 10.1038/sj.leu.2403004.
21. Palmer K.J., Goa K.L. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* 1993;45:259–94. doi: 10.2165/00003495-199345020-00007.
22. Laskin B.L., Goebel J., Davies S.M., Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118:1452–62. doi: 10.1182/blood-2011-02-321315.
23. Richardson P.G., Corbacioglu S., Ho V.T., Kernan N.A., Lehmann L., Maguire C., Maglio M., Hoyle M., Sardella M., Sergio G., Holler E., Carreras E., Niederwieser D., Soiffer R. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:123–36. doi: 10.1517/14740338.2012.749855.
24. Marr H., McDonald E.J., Merriman E., Smith M., Mangos H., Stoddart C., Ganly P. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. *N Z Med J* 2009;122:72–4. doi: 10.1182/blood.V112.11.4337.4337.
25. Carella A.M., D'Arena G., Greco M.M., Nobile M., Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1063–5. doi: 10.1038/bmt.2008.25.
26. Au W.Y., Ma E.S., Lee T.L., Ha S.Y., Fung A.T., Lie A.K.W., Kwong Y.L. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* 2007;137:475–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06588.x.
27. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю., Шаталов П.А., Козина А.А., Ильинский В.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(5):225–9. [Emirova Kh.M., Orlova O.M., Muzurov A.L., Generalova G.A., Pankratenko T.E., Abaseeva T.Yu., Shatalov P.A., Kozina A.A., Ilyinsky V.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. Experience of using Elizaria® in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(5):225–9. (In Russ.)].
28. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С., Минаева Н.В., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., Борозинцев А.Ю. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818. [Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Konstantinova T.S., Shamrai V.S., Minaeva N.V., Kudlay D.A., Gapchenko E.V., Markova O.A., Borozinets A.Yu. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2020;92(7):77–84. (In Russ.)].
29. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019;134(Suppl):3748. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693.

Статья поступила в редакцию: 05.08.2020. Принята в печать: 15.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 05.08.2020. Accepted for publication: 15.08.2020.

Веноокклюзионная болезнь печени при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозных режимах химиотерапии. Обзор литературы

И.О. Костарева^{1,2}, Е.Б. Мачнева^{1,3}, Н.В. Сидорова¹, К.И. Киргизов¹

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

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

³РДКБ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Ирина Олеговна Костарева kostareva_92@mail.ru

Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), в настоящее время чаще обозначаемая термином «синдром синусоидальной обструкции» (ССО), представляет собой симптомокомплекс, развивающийся на ранних сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и некоторых режимов химиотерапии вследствие токсичности ряда применяемых препаратов и сопровождающийся следующими симптомами: гипербилирубинемия, задержка жидкости, прибавка массы тела и болезненная гепатомегалия. По данным разных источников, частота встречаемости ССО/ВОБ у пациентов онкогематологического профиля составляет от 3 до 15 %. Несмотря на частоту развития данного осложнения, в настоящее время до конца не определены стандартные схемы его профилактики и терапии. В статье представлен краткий обзор литературы, демонстрирующий международный опыт в изучении и лечении ССО/ВОБ.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, веноокклюзионная болезнь, дефибротид, синдром синусоидальной обструкции

Для цитирования: Костарева И.О., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Киргизов К.И. Веноокклюзионная болезнь печени при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозных режимах химиотерапии. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):94–101.

Veno-occlusive liver disease after hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy regimens. Literature review

I.O. Kostareva^{1,2}, E.B. Machneva^{1,3}, N.V. Sidorova¹, K.I. Kirgizov¹

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

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia

Veno-occlusive liver disease (VOD), now more often referred to as “sinusoidal obstruction syndrome” (SOS), is a symptom complex that develops in the early stages after hematopoietic stem cell transplantation and some chemotherapy regimens due to the toxicity of a number of drugs used and accompanied by the following symptoms: hyperbilirubinemia, fluid retention, weight gain, and painful hepatomegaly. According to various sources, the incidence of SOS/VOD in patients with oncohematological profile ranges from 3 to 15 %. At present, the standard schemes for the prevention of this condition are not fully recommended. The article presents a brief review of the literature, representing international experience in the study and treatment of SOS/VOD.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, veno-occlusive disease, defibrotide, sinusoidal obstruction syndrome

For citation: Kostareva I.O., Machneva E.B., Sidorova N.V., Kirgizov K.I. Veno-occlusive liver disease after hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy regimens. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):94–101.

Информация об авторах

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

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 детской 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>

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>

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>

Information about the authors

I.O. Kostareva: 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, Researcher Department of Treatment Optimization and Prophylaxis of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Associated Complications at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist 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, 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>

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>

Вклад авторов

И.О. Костарева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.Б. Мачнева: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, литературное редактирование статьи

Н.В. Сидорова: анализ научного материала, литературное редактирование статьи, научное редактирование статьи

К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

I.O. Kostareva: article design development, 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.B. Machneva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, literary editing

N.V. Sidorova: analysis of scientific material, literary editing, scientific edition of the article

K.I. Kirgizov: selection of topics for publication and 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

Впервые веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) была описана в 1950 г. и характеризовалась повреждением лишь центральной вены печени, зафиксированным при световой микроскопии [1]. В дальнейшем клинко-патологические исследования реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с клиникой синдрома синусоидальной обструкции (ССО)/ВОБ показали, что окклюзия центральной вены обнаружена лишь у 55 % пациентов с легким и средним течением заболевания и в 75 % случаев при тяжелой форме повреждения печени. Исследователи пришли к выводу, что вовлечение в процесс центральной вены печени не является обязательным для развития данного состояния и первоначально повреждение происходит на уровне синусоидальных эндотелиальных клеток, в связи с чем и было предложено использовать термин ССО. В контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) термин ССО/ВОБ используется для описания дисфункции печени на уровне венозных синусов, вызванной высокой дозой цитотоксической терапии [2]. Современные исследования показывают, что пациенты получавшие стандартную химиотерапию (ХТ) с включением таких препаратов, как 6-тиогуанин и актиномицин D также подвержены риску развития ССО/ВОБ. Частота встречаемости ССО/ВОБ составляет около 10–15 % после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования и менее 5 % после кондиционирования с пониженной интенсивностью или аутологичной ТГСК [3, 4].

Патогенез синдрома синусоидальной обструкции/ веноокклюзионной болезни печени

Все осложнения ТГСК, связанные с повреждением эндотелия, развивающиеся до +100-го дня после трансплантации, в настоящее время объединены в группу «ранних осложнений эндотелиального происхождения» и включают в себя: ССО/ВОБ, тромботическую микроангиопатию (ТМА), диффузную альвеолярную геморрагию (ДАГ), синдром идиопатической пневмонии (ИП), синдром системной повышенной проницаемости капилляров (ССППК) и синдром приживления. Все эти состояния имеют общий патогенез, что и дало возможность сгруппировать их в отдельный класс осложнений. Первые морфологические изменения происходят на уровне синусоидальных эндотелиальных клеток (рис. 1). Массивное высвобождение провоспалительных цито-

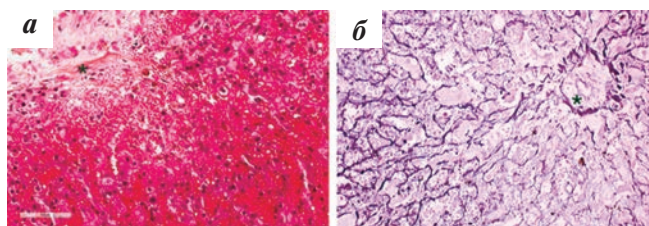


Рис. 1. Морфологические изменения при ССО/ВОБ: а – окраска гематеин-эозин-сафраном; б – импрегнация серебром. На изображениях представлены поврежденные синусоидальные эндотелиальные клетки, некроз гепатоцитов вокруг центральных вен (указаны *)

Fig. 1. Morphological changes in SOS/VOD: a – hematein-eosin-safran; б – silver impregnation. The images show damaged sinusoidal endothelial cells, hepatocyte necrosis around the central veins (indicated *)

кинов (IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-6), действие продуктов дегрануляции и окислительного метаболизма нейтрофилов, а также непосредственное воздействие некоторых препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), являются триггером для развития системного эндотелиального повреждения [5]. При алло-ТГСК важным патогенетическим моментом является действие цитотоксических цитокинов донорских лимфоцитов. Все эти факторы вызывают физиологическую активацию эндотелиальных клеток, и если это действие длительное и/или интенсивное, активация эндотелиоцитов может перерасти в повреждение эндотелия. Различные синдромы определяются преобладающим патогенетическим фактором (провоспалительным, протромботическим, проапоптотическим) и его локализацией [6] (рис. 2).

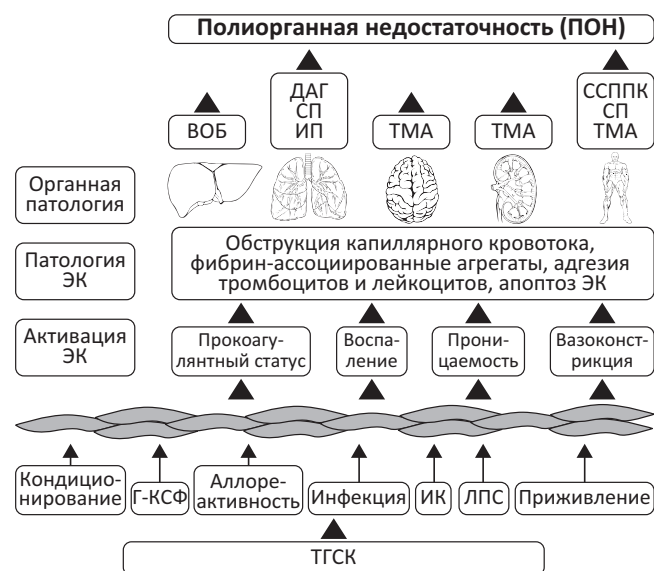


Рис. 2. Общая схема патогенеза ранних осложнений ТГСК эндотелиального происхождения. ЭК – эндотелиальная клетка; ЛПС – липополисахариды; ИК – ингибиторы кальциневрина (адаптировано из [6])

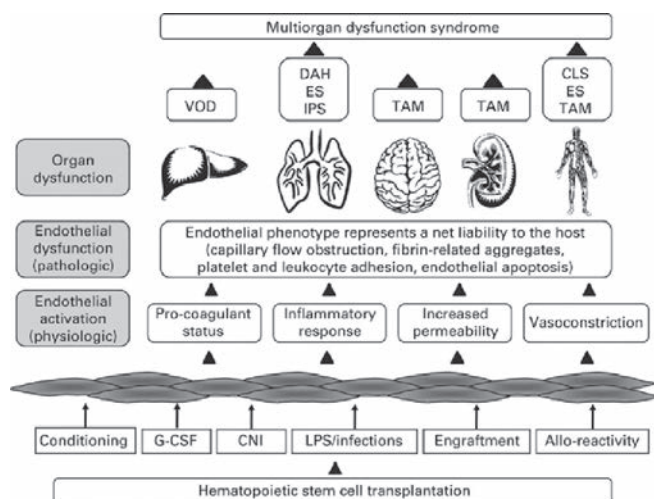


Fig. 2. Common pathogenesis of the vascular endothelial syndromes developed early after HSCT. CLS – capillary leak syndrome; CNI – calcineurin inhibitors; DAH – diffuse alveolar haemorrhage; ES – engraftment syndrome; IPS – idiopathic pneumonia syndrome; LPS – lipopolysaccharide; TAM – transplant-associated microangiopathy (adapted from [6])

Исследования *ex vivo* и *in vitro* показали, что при аутологичной и алло-ТГСК наблюдаются провоспалительное и протромботическое состояния, вторичные по отношению к повреждению эндотелия [5, 7]. Так, после повреждения стенки сосуда жидкая часть плазмы переходит во внесосудистое пространство с образованием отека, активацией факторов свертывания крови, следствием чего является развитие синусоидальной обструкции с последующим некрозом. Этот патологический каскад может привести к развитию портальной гипертензии, гепаторенальному синдрому, ПОН (рис. 3).

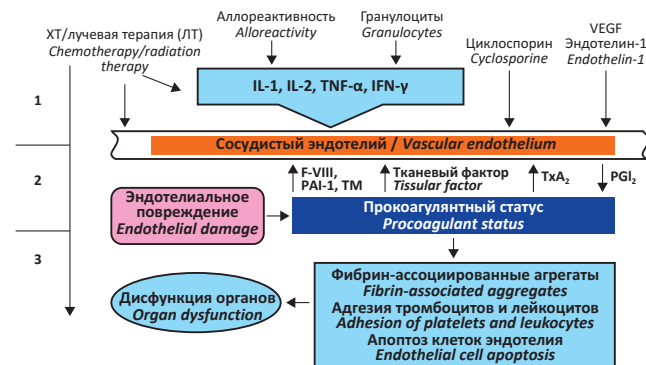


Рис. 3. Схематическое изображение патогенеза ССО/ВОБ (адаптировано из [7, 8])

Fig. 3. Schematic representation of pathogenesis of SOS/VOD (adapted from [7, 8])

Критерии синдрома синусоидальной обструкции/веноокклюзионной болезни печени

Основными клиническими критериями ССО/ВОБ являются: задержка жидкости, желтуха, болезненная гепатомегалия и прибавка массы тела (от 5 до 10 % в течение 3 дней). Исторически для диагностики ВОБ использовались 2 диагностические шкалы: модифицированные Сизтловские критерии и Балтиморские критерии. Но обе эти системы не могут считаться «золотым стандартом» диагностики ССО/ВОБ. Так, критерии Балтимора могут быть применимы к пациентам без желтухи, что составляет 30 % среди всех педиатрических пациентов, а критерии Сизтла могут привести к гипердиагностике ССО/ВОБ в случае перегрузки организма жидкостью [9–11] (табл. 1). Также существенным недостатком этих систем является возможность появления признаков ССО/ВОБ позже установленных сроков. Рабочая группа Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) в настоящее время определила новые диагностические критерии ССО/ВОБ у детей (требуется наличие ≥ 2 признаков): рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов (не связанная с другими причинами), увеличение массы тела в течение 3 дней более чем на 5–10 % или более чем на 5 % от изначального уровня за 72 ч (не связанное с другими причинами), нарастание гепатомегалии, асцит, повышение концентрации билирубина в плазме крови (по сравнению с исходным значением в течение 3 дней

Таблица 1. Критерии ССО/ВОБ (адаптировано из [11])

Table 1. SOS/VOD criteria (adapted from [11])

Системы критериев ССО/ВОБ <i>Clinical criteria for SOS/VOD diagnostic</i>	День после ТГСК <i>Up to day after HSCT</i>	Билирубин > 2 мг/дл <i>Bilirubin > 2 mg/dl</i>	Болезненная гепатомегалия <i>Painful hepatomegaly</i>	Прибавка массы тела <i>Weight gain</i>	Асцит <i>Ascites</i>	Количество критериев <i>Number of criteria required</i>
Модифицированные Сизтловские критерии <i>Modified Seattle criteria</i> (McDonald et al., 1993)	+20	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>	> 2 %	—	≥ 2
Балтиморские критерии <i>Baltimore criteria</i> (Jones et al., 1987)	+21	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>	> 5 %	Да <i>Yes</i>	↑билирубин + ≥ 2 ↑bilirubin + ≥ 2
Педиатрическая модификация <i>Paediatrician modification</i> (Corbacioglu et al., 2012)	+30	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>	> 5 %	Да <i>Yes</i>	≥ 2

подряд или ≥ 2 мг/дл в течение 72 ч). При этом важно исключить другие причины возникновения данных симптомокомплексов [5].

ССО/ВОБ чаще диагностируется по клинической картине, но существует ряд методов исследования, которые могут помочь установить окончательный диагноз [12, 13]. Например, трансъюгулярное гемодинамическое исследование позволяет безопасно измерить градиент печеночного венозного давления, который показывает наличие внутрипеченочной постсинусоидальной гипертензии. Трансвенозная биопсия печени является также одним из способов диагностики ССО/ВОБ, но так как ее выполнение ассоциировано с высоким риском геморрагических осложнений, она показана лишь в случае необходимости срочной дифференциальной диагностики (например, между ССО/ВОБ и реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением печени). Ультразвуковое исследование брюшной полости, показывающее изменение синусоидального кровотока, чаще используется для подтверждения диагноза, так как обычно эти изменения видны на поздних стадиях заболевания. В 2015 г. группа ученых из США и Испании провели исследование, показавшее, что ССО/ВОБ потенциально могут быть диагностированы на основе определения группы плазменных биомаркеров, с помощью которых возможно даже прогнозировать вероятность их возникновения уже в день миелоинфузии. Так, алгоритм Байеса показал, что концентрации L-фиколина, гиалуроновой кислоты, молекулы адгезии сосудистых клеток в плазме на 0-й день после кондиционирования могут потенциально использоваться в качестве прогностических биомаркеров ССО/ВОБ [12]. В клинической практике в настоящее время эти исследования применяются редко.

Профилактика синдрома синусоидальной обструкции/веноокклюзионной болезни печени

Несмотря на относительно редкую встречаемость и возможность спонтанного разрешения ССО, в случае тяжелого течения и развития ПОН данная патология ассоциирована с высокой летальностью и представляет собой одну из важных клинических проблем, возникающих после проведения ТГСК [11–13]. В связи с этим у пациентов с высоким риском развития

ССО/ВОБ необходима их профилактика: выполнение ежедневного контроля массы тела и баланса жидкости во время ТГСК, использование единых диагностических критериев и возможность проводить соответствующие дополнительные исследования [11]. Наиболее важные факторы риска, при наличии которых необходимо начать профилактику ССО/ВОБ, были сформулированы Е. Carreras et al. в 2014 г. (табл. 2). К немодифицируемым факторам риска относятся: повторная ТГСК, ЛТ в анамнезе или перенесенное ранее заболевание печени. К факторам риска, которые можно устранить до проведения ТГСК, относят перегрузку железом, использование гепатотоксичных лекарственных средств и интенсивных режимов кондиционирования. В ближайшее время, вероятно, перед выполнением ТГСК станет возможным определять исследование полиморфизма генов, способных влиять на метаболизм лекарственных средств, используемых в режимах кондиционирования, что позволит адаптировать их для каждого отдельного пациента. Согласно данным Е. Carreras et al. (2011), использование режимов кондиционирования с пониженной интенсивностью значительно уменьшило заболеваемость ССО/ВОБ [11]. Кроме того, стало возможным снижение токсичности режимов кондиционирования и риска развития ССО, благодаря применению внутривенного введения бусульфана и флударабина вместо классического перорального приема, а также использованию фракционного метода тотального облучения тела (ТОТ) [14]. Не менее важным фактором риска развития ССО/ВОБ является возможное возникновение аллореактивных процессов, для предотвращения которых необходим подбор доноров с максимальной степенью совместимости по системе HLA или выполнение Т-деплеции трансплантата [15]. Также необходимо учитывать особенности профилактики РТПХ. Отмечено, что у пациентов с апластической анемией добавление циклоспорина А к ЦФ увеличивало частоту возникновения ССО/ВОБ с 1 до 20 % [16]. Дальнейшие исследования показали, что ингибиторы кальциневрина (особенно в сочетании с сиролимусом) повреждают эндотелиальные клетки, способствуя развитию ССО/ВОБ [17]. Еще один важный подход заключается в использовании медикаментозной профилактики ССО/ВОБ. Исследования показывают, что в настоящее время

нет единой профилактической стратегии, однако низкомолекулярный гепарин (НМГ), простагландин Е1 (ПГЕ1), урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и дефибротид (ДФ) наиболее часто применяются различными трансплантационными центрами в целях профилактики ССО/ВОБ. НМГ нередко используется, несмотря на отсутствие убедительных данных об его эффективности [11]. Результаты профилактики с помощью УДХК также неубедительны, однако все исследования показывают, что у пациентов, получавших этот препарат, наблюдается меньшая печеночная токсичность, реже развивается РТПХ и выше показатели выживаемости. В 2010 г. группа ученых из Сиэтла

Таблица 2. Факторы риска развития ССО/ВОБ (адаптировано из [9, 11]) (начало)

Table 2. Risk factors for the development of SOS/VOD (adapted from [9, 11]) (beginning)

Фактор риска Risk factor	Низкий < Высокий риск ССО/ВОБ Low < High risk SOS/VOD
Пациент Patient	
Возраст Age	Молодой < взрослый Young < adult
Пол Gender	Мужской < женский Male < female
Индекс Карновского Karnofsky index	100–90 < ниже 90 100–90 < below 90
Диагноз (заболевание) Diagnosis (disease)	Незлокачественное < злокачественное Non-malignant < malignant
Статус заболевания Disease status	Ремиссия < рецидив Remission < relapse
Уровень аспартатами- нотрансферазы до ТГСК Aspartate aminotransferase before HSCT	Норма < повышен Norm < increased
ЛТ на печень Radiation therapy to the liver	Нет < да No < yes
Состояние печени Liver condition	Норма < фиброз, цирроз, рак Normal < fibrosis, cirrhosis, cancer
Перегрузка железом Iron overload	Отсутствует < присутствует Missing < present
ЦМВ-статус CMV status	Отрицательный < положительный Negative < positive
Предшествующее лечение Prior treatment	Гемтузумаб озогамин Gemtuzumab ozogamicin
Сопутствующие препараты Concomitant drugs	Прогестерон, кетоконазол, цикло- спорин, такролимус, метотрексат, амфотерицин В, ванкомицин, ацикловир Progesterone, ketoconazole, cyclosporine, tacrolimus, methotrexate, amphotericin B, vancomycin, acyclovir
Генетика Genetics	Мутации в генах <i>GSTM1</i> , <i>MTHFR</i> Mutations in genes <i>GSTM1</i> , <i>MTHFR</i>
ТГСК HSCT	
Тип ТГСК Type HSCT	Ауто < алло Auto < allo
Тип донора Donor type	HLA-совместимый сibling < неродственный HLA-compliant sibling < unrelated
Степень совместимости Compatibility degree	Полностью совместимый < неполностью совместимый Fully compliant < not fully compliant
Т-клетки в трансплантате T cells in the graft	Деплеция < без деплеции Depletion < without depletion

Таблица 2. Факторы риска развития ССО/ВОБ (адаптировано из [9, 11]) (окончание)

Table 2. Risk factors for the development of SOS/VOD (adapted from [9, 11]) (end)

Фактор риска Risk factor	Низкий < Высокий риск ССО/ВОБ Low < High risk SOS/VOD
Пациент Patient	
Режим кондиционирования Conditioning mode	
TOT Total body irradiation	Фракционированное < полная доза Fractionated < full dose Низкая доза < высокая доза Low dose < high dose Менее 12 Гр < более 12 Гр Less than 12 Gy < more than 12 Gy
Схема Scheme	ЦФ < ЦФ + TOT < кармустин + вепезид + ЦФ Cyclophosphamide < cyclophosphamide + total body irradiation < carmustine + vepesid + cyclophosphamide RIC < MAC
Бусульфан Busulfan	Внутривенно < перорально Intravenous < oral Бусульфан + другой алкилирующий агент (мелфалан/тиотепа) Busulfan + another alkylating agent (melfalan/thiotepa)
Флударабин Fludarabine	Не включен < включен Not included < included
Профилактика РТПХ Prevention of GVHD	Ингибиторы кальциневрина < инги- биторы кальциневрина + сиролимус Calcineurin inhibitors < calcineurin inhibitors + sirolimus
Тайминг Timing	ЦФ за 36 ч до TOT < ЦФ за 12 ч до TOT Cyclophosphamide 36 hours before total body irradiation < cyclophosphamide 12 hours before total body irradiation
Количество ТГСК Number of HSCT	Первая < повторная First < repeated

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; HLA (Human leukocyte antigens) – главный комплекс гистосовместимости; RIC (Reduced intensity conditioning) – режим кондиционирования со сниженной токсичностью, MAC (Myeloablative conditioning) – миелоаблативный режим кондиционирования.

признала, что применение УДХК было одним из факторов, улучшивших результаты ТГСК в их Центре [18]. Основные преимущества УДХК: концентрируется в желчи и заменяет более токсичные желчные кислоты, увеличивает секрецию желчи, биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 30–60 %. Согласно данным международных исследований, наибольшую эффективность для профилактики ССО/ВОБ показал ДФ (табл. 3). Несколько ретроспективных исследований показали явное снижение частоты ССО/ВОБ среди пациентов, получающих ДФ [19, 20]. Наиболее убедительным было рандомизированное контролируемое исследование с участием 356 детей, продемонстрировавшее не только снижение заболеваемости ССО/ВОБ при использовании ДФ, но также и снижение частоты РТПХ [21, 22]. Современные рекомендации Британского общества трансплантации костного мозга указывают на эффективность применения ДФ у детей (IA) и взрослых (IIA) с высоким риском ССО (предшествующие заболевания печени, повторные ТГСК) [23].

Таблица 3. Рекомендации EBMT по профилактике ССО/ВОБ (адаптировано из [9])

Table 3. EBMT recommendations for prevention SOS/VOD (adapted from [9])

Медикаментозная профилактика Pharmacological	Препарат (степень доказательности) Drug (degree of recommendation)
Не рекомендуется Not recommended	Гепарин (2В), НМГ (2В), антитромбин III (АТIII) (2В), ПГЕ1 (1В) Sodium heparin (2B), low-molecular-weight heparin (2B), antithrombin III (2B), prostaglandin-1 (1B)
Допустимо Suggested	УДХК (2С) Ursodeoxycholic acid (2C)
Рекомендуется Recommended	ДФ: для взрослых из группы риска (2В) Defibrotide: in high-risk adult patients (2B) ДФ: для детей из группы риска (1А) (25 мг/кг/день) Defibrotide: in high-risk children (1A)

Лечение синдрома синусоидальной обструкции/веноокклюзионной болезни печени

Терапия ССО/ВОБ глобально подразделяется на симптоматическую и специфическую (рис. 4). Первым шагом в лечении ССО/ВОБ является поддержание адекватного баланса жидкости и электролитов, а также коррекция доз препаратов, потенциально обладающих гепато- и нефротоксичностью. Если прибавка массы тела прогрессирует, в терапию необходимо включить диуретики, а также поддержание внутрисосудистого объема и почечной перфузии за счет трансфузии альбумина, плазмаэкспандеров и эритроцитарной взвеси. В качестве дополнительных мер для снижения дискомфорта, вызванного асцитом или плевральным выпотом, могут применяться анальгезия, парацентез, торакоцентез и кислородная терапия. В случае неконтролируемой задержки жидкости и почечной недостаточности может потребоваться проведение процедур гемодиализа/гемофильтрации [24]. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена применялся ранее с эффективностью примерно в 30 % случаев, но в связи с высокой частотой геморрагических осложнений в настоящее время его использование не рекомендуется [11, 24]. Существуют литературные данные о применении низких и высоких доз метилпреднизолона для лечения ССО/ВОБ, однако его использование ограничивается высоким риском развития инфекционных осложнений [24].

Наиболее эффективным средством как для профилактики, так и для лечения ССО/ВОБ в настоящее время является ДФ, представляющий собой сложную смесь одноцепочечных олигодезоксирибонуклеотидов, впервые полученных в конце 1990-х годов из ДНК слизистой оболочки свиньи [25]. Точный механизм действия ДФ еще недостаточно изучен, но известно, что этот препарат обладает антитромботическим, тромболитическим, противовоспалительным и противоишемическим эффектами [25, 26].

Эффективность и безопасность ДФ при лечении ССО/ВОБ широко исследовались многими институтами [27]. Первое крупное мультицентровое исследование III фазы проводилось с 1995 по 2005 г. в 35 центрах США, Израиля и Канады. В это исследование

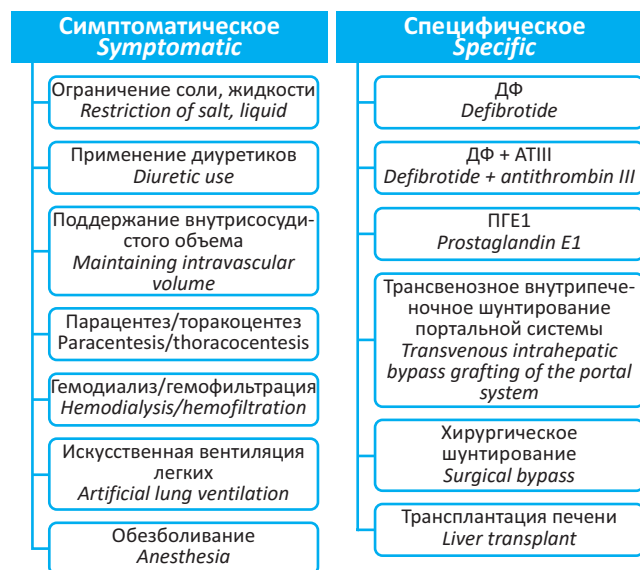


Рис. 4. Подходы в терапии ССО/ВОБ

Fig. 4. Approaches in the treatment of SOS/VOD

проспективно включали пациентов, получавших ДФ, в то время как контрольную группу формировали ретроспективно на основании анализа медицинских карт пациентов с установленным диагнозом ССО/ВОБ и заранее определенных критериев (критерии Балтимора). ДФ пациентам вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут за 4 введения, длительность инфузии препарата составляла 2 ч. Средняя продолжительность терапии составила 21,5 дня, 10,7 % больных прекратили прием препарата из-за связанных с лечением побочных эффектов. Результаты исследования продемонстрировали лучшие показатели 100-дневной выживаемости и полного ответа у группы с ДФ (38,2 % против 25,0 % и 25,5 % против 12,5 % соответственно) [27, 28].

В 2016 г. группой ученых из Швейцарии были опубликованы результаты ретроспективного (в период с 1999 по 2009 г.) исследования развития ССО/ВОБ у пациентов, получавших ДФ в комбинации с гепарином с -7-го дня кондиционирования до +20-го дня после ТГСК. Ни у одного из 248 больных из группы исследования не развился ССО (критерии Балтимора). Кумулятивная частота ССО за 100 дней составила 0 % в группе ДФ по сравнению с 4,8 % в контрольной группе, $p = 0,00046$ [29].

В 2012 г. было опубликовано проспективное мультицентровое исследование частоты развития ССО/ВОБ у пациентов, получавших в качестве профилактики АТIII, и исхода ССО/ВОБ после комбинированной терапии высокими дозами ДФ и АТIII [30, 31]. В контрольной группе из 71 больного ВОБ была диагностирована у 13 (18 %) детей, а в группе из 91 пациента, получившего профилактику АТIII, клиника ССО/ВОБ развилась у 14 (15 %) детей (согласно модифицированным Сизтловским критериям). Ни у одного из пациентов, сохраняющих нормальный уровень АТIII, не развилась ССО/ВОБ. Все 14 больных с ВОБ, получавшие комбинированную терапию, достигли полной

Таблица 4. Критерии EBMT для решения вопроса о тяжести и терапии ССО/ВОБ (адаптировано из [34])

Table 4. EBMT criteria for severity grading SOS/VOD (adapted from [34])

Параметр Parameter	Легкая Mild	Умеренная Moderate	Тяжелая Severe	Очень тяжелая ПОН Very severe multiorgan failure (MOF)
Время от появления первых симптомов ССО/ВОБ Time since first symptoms SOS/VOD	> 7 дней > 7 days	5–7 дней 5–7 days	< 4 дней < 4 days	В любое время Any time
Прибавка в весе Weight gain	< 5 %	≥ 5 % и < 10 %	≥ 5 % и < 10 %	≥ 10 %
Функция почек (от уровня до ТГСК) Renal function (baseline at HSCT)	< 1,2	≥ 1,2 и < 1,5	≥ 1,5 и < 2	≥ 2 или другие данные о ПОН ≥ 2 or other data of MOF
Билирубин (мг/дл) Bilirubin, mg/dl	≥ 2 и < 3	≥ 3 до < 5	≥ 5 до ≤ 8	≥ 8
Трансаминазы (× N) Transaminases (× N)	≤ 2	> 2 до < 5	> 5 до ≤ 8	> 8
	Наблюдение Observation	ДФ? Defibrotide?	ДФ!!! Defibrotide!!!	

Примечание. N – нормальные значения.

Note. N – normal values.

ремиссии и 93 % (13/14) дожили до дня +100 по сравнению с 6 (46 %) выжившими в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что профилактика АТШ не изменила частоту ВОБ, а комбинированная терапия с ДФ и АТШ продемонстрировала высокие показатели выживаемости [31]. Наиболее эффективная и хорошо переносимая доза ДФ составляет 25 мг/кг/сут [32].

В 1998 г. группа немецких ученых из Тюбингена опубликовала данные об успешном опыте лечения ССО/ВОБ у 3 детей после алло-ТГСК с применением непрерывной инфузии ПГЕ1 и гепарина в низких дозах. ПГЕ1 – вазодилатирующая молекула, одним из эффектов которой является способность ингибировать агрегацию тромбоцитов и активировать тромболизис. Главным преимуществом применения ПГЕ1 оказалось отсутствие эпизодов массивного кровотечения в период глубокой тромбоцитопении. У всех 3 пациентов ПГЕ1 вводился непрерывно, начиная с дозы 0,075 мг/кг/ч [33].

Группой EBMT было предложено несколько систем для раннего прогнозирования ССО/ВОБ и классификация по степеням тяжести с выбором терапии (табл. 4). Эта шкала может применяться после того, как ССО/ВОБ был диагностирован с применением критериев, упомянутых ранее. ДФ является препаратом выбора при тяже-

лых формах болезни, рекомендуемая доза препарата – 6,25 мг/кг каждые 6 ч в течение ≥ 21 дня, в зависимости от переносимости препарата. Важно отметить необходимость незамедлительного начала терапии, поскольку показано значимое снижение выживаемости при отсроченном лечении (позднее 2 дней от манифестации) [34].

Заключение

ССО/ВОБ является распространенным тяжелым осложнением ТГСК и высокодозной ХТ. Решение этой проблемы включает инициальное определение групп риска, комплексную диагностику и своевременное начало профилактики и лечения. При адекватной фармакологической и нефармакологической профилактике удастся эффективно снизить риск развития ССО/ВОБ. Тяжелая форма ССО/ВОБ обычно ассоциируется с ПОН и высоким уровнем смертности. Существует ряд возможных стратегий для профилактики и лечения этого осложнения у детей, наиболее перспективным препаратом на сегодняшний день является ДФ, новый полидезоксирибонуклеотид с фибринолитическим свойством. Многочисленные исследования, включая исследования фаз II/III, показали клиническое преимущество применения ДФ в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). J Clin Exp Hepatol 2014;4(4):332–46. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.
2. Shulman H.M., Fisher L.B., Schoch H.G., Henne K.W., McDonald G.B. Venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. Hepatology 1994;19(5):1171–81. PMID: 8175139.
3. Carreras E., Bertz H., Arcese W., Vernant J.P., Tomás J.F., Hagglund H., Bandini G., Esperou H., Russell J., de la Rubia J., Di Girolamo G., Demuyneck H., Hartmann O., Clausen J., Ruutu T., Leblond V., Iriondo A., Bosi A., Ben-Bassat I., Koza V., Apperley J.F. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood 1998;92(10):3599–604. PMID: 9808553.
4. Ho V.T., Revta C., Richardson P.G. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone Marrow Transplant 2007;41(3):229–37. doi: 10.1038/sj.bmt.1705899.
5. Carreras E., Diaz-Ricart M. Early Complications of Endothelial Origin. EBMT Handbook 2019:315–22. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5-42.
6. Carreras E., Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011;46(12):1495–502. doi: 10.1038/bmt.2011.65.
7. Poisson J., Lemoine S., Boulanger C., Durand F., Moreau R., Valla D., Rautou P.-E. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. J Hepatol 2017;66(1):212–27. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.

8. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007;100(2):158–73. doi: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a.
9. Ruutu T., Carreras E. Hepatic Complications. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer, 2019. Chapter 49. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5-49.
10. Jones R.J., Lee K.S., Beschoner W.E., Vogel V.G., Grochow L.B., Braine H.G., Vogelsang G.B., Sensenbrenner L.L., Santos G.W., Saral R. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44(6):778–83. doi: 10.1097/00007890-198712000-00011.
11. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;168(4):481–91. doi: 10.1111/bjh.13215.
12. Akil A., Zhang Q., Mumaw C.L., Raiker N., Yu J., Velez de Mendizabal N., Paczesny S. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(10):1739–45. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.004.
13. Mohty M., Malard F., Abecassis M., Aerts E., Alaskar A.S., Aljurf M., Arat M., Bader P., Baron F., Bazarbachi A., Blaise D., Cicci F., Corbacioglu S., Dalle J.H., Duarte R.F., Fukuda T., Huynh A., Masszi T., Michallet M., Nagler A., Carreras E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015;50(6):781–9. doi: 10.1038/bmt.2015.52.
14. Daly A., Savoie M.L., Geddes M., Chaudhry A., Stewart D., Duggan P., Bahlis N., Storek J., Brown C., Shafey M., Turner A.R., Russell J. Fludarabine, busulfan, antithymocyte globulin, and total body irradiation for pretransplantation conditioning in acute lymphoblastic leukemia: excellent outcomes in all but older patients with comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1921–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.07.017.
15. Moscardó F., Urbano-Ispizua Á., Sanz G.F., Brunet S., Caballero D., Vallejo C., Sanz M.A. Positive selection for CD34⁺ reduces the incidence and severity of veno-occlusive disease of the liver after HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2003;31(6):545–50. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00070-5.
16. Deeg H.J., Shulman H.M., Schmidt E., Yee G.C., Thomas E.D., Storb R. Marrow graft rejection and veno-occlusive disease of the liver in patients with aplastic anemia conditioned with cyclophosphamide and cyclosporine. *Transplant* 1986;42(5):497–501. doi: 10.1097/00007890-198611000-00011.
17. Ha E., Mun K.C. Effects of cyclosporine on metalloproteinase in endothelial cells. *Transplant Proc* 2012;44(4):991–2. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.015.
18. Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., Hingorani S., Sorror M.L., Boeckh M., Martin P.J., Sandmaier B.M., Marr K.A., Appelbaum F.R., Storb R., McDonald G.B. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22):2091–101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383.
19. Chalandon Y., Roosnek E., Mermillod B., Newton A., Ozsahin H., Wacker P., Helg C., Chapuis B. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(5):347–54. doi: 10.1016/j.bbmt.2004.01.002/
20. Dignan F., Gujral D., Ethell M., Evans S., Treleaven J., Morgan G., Potter M. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(1):79–82. doi: 10.1038/sj.bmt.1705696.
21. Corbacioglu S., Cesaro S., Faraci M., Valteau-Couanet D., Gruhn B., Rovelli A., Boelens J.J., Hewitt A., Schrum J., Schulz A.S., Müller I., Stein J., Wynn R., Greil J., Sykora K.W., Matthes-Martin S., Führer M., O'Meara A., Toporski J., Sedlacek P., Dini G. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9823):1301–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.
22. Penack O., Socié G., van den Brink M.R. The importance of neovascularization and its inhibition for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117(16):4181–9. doi: 10.1182/blood-2010-10-312934.
23. Dignan F.L., Wynn R.F., Hadzic N., Karani J., Quaglia A., Pagliuca A., Veys P., Potter M.N.; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;163(4):444–57. doi: 10.1111/bjh.12558.
24. Al Beihany A., Al Omar H., Sahovic E., Chaudhri N., Al Mohareb F., Al Sharif F., Al Zaharani H., Al Shanqeeti A., Seth P., Zaidi S., Morshed M., Al Anazi K., Mohamed G., Gyger M., Aljurf M. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(3):287–91. doi: 10.1038/sj.bmt.1705896.
25. Palomo M., Diaz-Ricart M., Rovira M., Escolar G., Carreras E. Defibrotide prevents the activation of macrovascular and microvascular endothelia caused by soluble factors released to blood by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biology Blood Marrow Transplant* 2011;17(4):497–506. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.11.019.
26. Richardson P.G., Ho V.T., Cutler C., Glotzbecker B., Antin J.H., Soiffer R. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, current status of treatment, and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1 Suppl):88–90. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.
27. Bonifazi F., Barbato F., Ravaioli F., Sessa M., DeFrancesco I., Arpinati M., Cavo M., Colechia A. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2020;11:489. doi: 10.3389/fimmu.2020.00489.
28. Richardson P.G., Riches M.L., Kernan N.A., Brochstein J.A., Mineishi S., Termuhlen A.M., Arai S., Grupp S.A., Guinan E.C., Martin P.L., Steinbach G., Krishnan A., Nemecek E.R., Giral S., Rodriguez T., Duerst R., Doyle J., Antin J.H., Smith A., Lehmann L., Champlin R., Gillio A., Bajwa R., D'Agostino R.B., Massaro J., Warren D., Miloslavsky M., Hume R.L., Iacobelli M., Nejadnik B., Hannah A.L., Soiffer R.J. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656–65. doi: 10.1182/blood-2015-10-676924.
29. Chalandon Y., Simonetta F., Dantin C., Koutsis A., Mamez A.-C., Beauverd Y., Tsopra O., Simon A., Bex S., Stephan C., Rodriguez Morales J.F., Polchlopek K., Ansari M., Tirefort Y., Roosnek E., Masouridi-Levrat S.; Efficient Prophylaxis with Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Blood* 2016;128(22):2204. doi: 10.1182/blood.V128.22.2204.2204.
30. Haussmann U., Fischer J., Eber S., Scherer F., Seger R., Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica* 2006;91(6):795–800. PMID: 16769582.
31. Corbacioglu S., Kernan N., Lehmann L., Brochstein J., Revta C., Grupp S., Martin P., Richardson P.G. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2012;5(3):291–302. doi: 10.1586/ehm.12.18.
32. Richardson P.G., Soiffer R.J., Antin J.H., Uno H., Jin Z., Kurtzberg J., Martin P.L., Steinbach G., Murray K.F., Vogelsang G.B., Chen A.R., Krishnan A., Kernan N.A., Avigan D.E., Spitzer T.R., Shulman H.M., Di Salvo D.N., Revta C., Warren D., Momtaz P., Bradwin G., Wei L.J., Iacobelli M., McDonald G.B., Guinan E.C. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):1005–17. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.02.009.
33. Schlegel P.G., Haber H.P., Beck J., Krümpelmann S., Handgretinger R., Bader P., Klingebiel T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E1 and low-dose heparin. *Ann Hematol* 1998;76(1):37–41. doi: 10.1007/s002770050358.
34. Mohty M., Malard F., Abecassis M., Aerts E., Alaskar A.S., Aljurf M., Arat M., Bader P., Baron F., Bazarbachi A., Blaise D., Cicci F., Corbacioglu S., Dalle J.H., Dignan F., Fukuda T., Huynh A., Masszi T., Michallet M., Nagler A., Carreras E. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(7):906–12. doi: 10.1038/bmt.2016.130.

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с гемофилией А фактором свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН – эфмороктоког альфа)

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с гемофилией А фактором свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН – эфмороктоког альфа). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):102–3.

Resolution of the Expert council on current issues in the treatment of patients with hemophilia A with clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa)

For citation: Resolution of the Expert council on current issues in the treatment of patients with hemophilia A with clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):102–3.

25 августа 2020 г. состоялся Экспертный совет, в ходе которого обсуждались вопросы эффективности и безопасности препарата фактора крови VIII (эфмороктоког альфа) с пролонгированным периодом полувыведения и применение его в клинической практике для лечения пациентов с гемофилией А.

В совещании приняли участие 10 экспертов:

- Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;
- Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва;
- Андреева Татьяна Андреевна, к.м.н., заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», г. Санкт-Петербург;
- Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул;
- Вдовин Владимир Викторович, к.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
- Петров Виктор Юрьевич, д.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
- Перица Фарид Галимовна, врач-гематолог ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург;
- Жарков Павел Александрович, д.м.н., врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;
- Полянская Татьяна Юрьевна, к.м.н., с.н.с. отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва;
- Зоренко Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва.

В ходе Экспертного совета были рассмотрены данные клинических исследований и клинический опыт реальной практики применения препарата эфмороктоког альфа, зарегистрированного в январе 2020 г. в России для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А.

Эфмороктоког альфа — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (rFVIII-Fc), производимый с помощью человеческой клеточной линии. Эфмо-

роктоког альфа так же, как и эндогенный фактор VIII, участвует во внутреннем механизме свертывания крови. Увеличение периода полувыведения эфмороктокога альфа по сравнению с эндогенным фактором VIII происходит посредством связывания Fc-домена препарата с неонатальным Fc-рецептором, который экспрессируется в течение всей жизни и представляет собой часть естественного пути защиты Ig от лизосомной деградации путем повторного включения данных белков в циркуляцию в плазме крови [1–3].

Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата эфморектоког альфа для профилактики кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А были оценены в 2 международных исследованиях, с продолжением наблюдения в объединенном исследовании после их завершения [4–6].

Применение препарата у взрослых позволило достичь медианы периода полувыведения 19 ч с его увеличением в 1,5 раза по сравнению со стандартным рекомбинантным фактором VIII. При оценке эффективности у взрослых были отмечены уменьшение медианы годовой частоты всех кровотечений до 1,6, а спонтанных — до 0, купирование эпизодов кровотечений одной инъекцией у 87,3 % и двумя — у 97,8 % пациентов [4, 6].

При оценке эффективности препарата эфморектоког альфа при профилактическом лечении у детей было отмечено уменьшение медианы годовой частоты всех кровотечений до 0 в возрасте 6 лет и младше и до 2 в возрасте 6–12 лет, а спонтанных — до 0 в обеих группах. Купирование эпизодов кровотечений проводилось одной инъекцией у 87,3 % и двумя — у 93 % детей [5].

В обоих исследованиях медиана частоты инъекций составила 2 раза в неделю, а медиана потребления фактора была < 100 МЕ/кг/нед. При длительном наблюдении не зарегистрировано развития ингибиторов на фоне терапии препаратом эфморектоког альфа у ранее леченных пациентов [4–6].

Очень важно оценить применение препарата в реальной клинической практике после его регистрации. Анализ данных обсервационного исследования показал, что применение препарата эфморектоког альфа позволяет достичь снижения годовой частоты кровотечений на 50 %, количества инъекций — на 31 %, потребления препарата — на 16 % по сравнению со стандартными рекомбинантными факторами VIII [7].

Отдельно был рассмотрен вопрос о национальных клинических рекомендациях по лечению гемофилии в различных странах. Так, в рекомендациях Великобритании указаны критерии препарата с пролонгированным периодом полувыведения: увеличение периода полувыведения в 1,3 раза и более и снижение частоты инъекций по сравнению со стандартными факторами VIII [8]. В рекомендациях Всемирной федерации гемофилии показаниями к назначению препаратов с пролонгированным периодом полувыведения являются: неэффективность профилактики препаратами со стандартным периодом полувыведения (сохранение спонтанных кровотечений ≥ 1) и выявление поражения суставов у молодых пациентов. Необходимо отметить, что оценка уровня препарата с пролонгированным периодом полувыведения на основе Fc-домена в крови не требует применения нестандартных методов и может проводиться как одностадийным, так и хромогенным анализом [9].

На основании обсуждения участники Совета экспертов решили:

1. Основываясь на данных проведенных исследований, внедрение в российскую клиническую практику и национальные клинические рекомендации препаратов с пролонгированным периодом полувыведения является актуальным.

2. Необходимо разработать локальные критерии для назначения препаратов с пролонгированным периодом полувыведения в целях улучшения результатов терапии у пациентов с недостаточным эффектом от текущего лечения.

3. Опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в газете «Педиатрия сегодня» и в «Российском журнале детской гематологии и онкологии».

Резолюция принята единогласно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Элоктейт (эфморектоког альфа) ЛП-006034. [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 17.08.2020). [Instructions for the medical use of the drug Elocate (Efmorectocog alfa) LP-006034. [Electronic resource]: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (appeal date 17.08.2020). (In Russ.)].
2. McCue J., Kshirsagar R., Selvitelli K., Lu Q., Zhang M., Mei B., Peters R., Pierce G.F., Dumont J., Raso S., Reichert H. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals* 2015;43(4):213–9. doi: 10.1016/j.biologicals.2015.05.012.
3. Rath T., Baker K., Dumont J.A., Peters R.T., Jiang H., Qiao S.-W., Lencer W.I., Pierce G.F., Blumberg R.S. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol* 2015;35(2):235–54. doi: 10.3109/07388551.2013.834293.
4. Powell J.S., Josephson N.C., Quon D., Ragni M.V., Cheng G., Li E., Jiang H., Li L., Dumont J.A., Goyal J., Zhang X., Sommer J., McCue J., Barbetti M., Luk A., Pierce G.F. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in haemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031–7. doi: 10.1182/blood-2011-09-382846.
5. Young G., Mahlangu J., Kulkarni R., Nolan B., Liesner R., Pasi J., Barnes C., Neelakantan S., Gambino G., Cristiano L.M., Pierce G.F., Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):967–77. doi: 10.1111/jth.12911.
6. Nolan B., Mahlangu J., Pabinger I., Young G., Konkle B.A., Barnes C., Nogami K., Santagostino E., Pasi K.J., Khoo L., Winding B., Yuan H., Fruebis J., Rudin D., Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020;26(3):494–502. doi: 10.1111/hae.13953.
7. Scott M., Wall C., Xiang H. et al. Within-patient and matched-pair comparison of real-world outcomes in patients using rFVIII and rFVIII-Fc prophylaxis, in the UK. Presented at EAHAD 2020. Poster 073.
8. Rayment R., Chalmers E., Forsyth K., Gooding R., Kelly A.M., Shapiro S., Talks K., Tunstall O., Biss T.; British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020. doi: 10.1111/bjh.16704.
9. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carcao M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Lewis S.Z., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020. doi: 10.1111/hae.14046.

Дифференциальная диагностика пневмонии у детей с онкогематологическими заболеваниями в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19

Т.Т. Валиев, Е.В. Захарова, О.А. Игнатенко, Н.А. Батманова,
Е.В. Михайлова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Пневмонии у больных гемобластозами, возникающие в процессе лечения на фоне миелотоксического агранулоцитоза, являются жизнеугрожающими осложнениями, требующими комплексного подхода к диагностике и лечению. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 дифференциальная диагностика пневмоний, сопровождающихся изменениями легочной ткани по типу «матового стекла», является крайне актуальной. В настоящей работе представлены мировые данные по клинико-лабораторной и рентгенологической диагностике пневмонии у детей, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Отдельное внимание уделено особенностям рентгенологической картины в зависимости от возраста ребенка. Приведены 2 клинических примера, наглядно иллюстрирующие необходимость проведения комплексной микробиологической, иммунологической, молекулярной и рентгенологической диагностики для определения генеза изменений в легких у онкогематологических больных.

Ключевые слова: пневмония, COVID-19, SARS-CoV-2, лимфома Ходжкина, острый миелоидный лейкоз, диагностика, лечение, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т., Захарова Е.В., Игнатенко О.А., Батманова Н.А., Михайлова Е.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Дифференциальная диагностика пневмонии у детей с онкогематологическими заболеваниями в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):104–11.

Differential diagnosis of pneumonia in pediatric patients with oncohematological disease in condition of new coronavirus infection COVID-19

T.T. Valiev, E.V. Zakharova, O.A. Ignatenko, N.A. Batmanova, E.V. Mikhailova, 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

Pneumonias in patients with hemoblastoses, arising during treatment in setting of myelotoxic agranulocytosis, are life-threatening complications, which press complex approach for diagnosis and treatment. In condition of new coronavirus infection COVID-19 pandemic, differential diagnosis of pneumonia with “ground glass” lung changes is a hot issue. In the current paper we present world data on clinical, laboratory and X-ray diagnosis of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) pneumonia in children. Special attention is paid to X-ray features depending of child age. It is provided two clinical examples, demonstrating a necessity of complex microbiological, immunological, molecular and X-ray diagnosis for detection of lung change genesis in oncohematologic patients.

Key words: pneumonia, COVID-19, SARS-CoV-2, Hodgkin lymphoma, acute myeloid leukemia, diagnosis, treatment, children

For citation: Valiev T.T., Zakharova E.V., Ignatenko O.A., Batmanova N.A., Mikhailova E.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Differential diagnosis of pneumonia in pediatric patients with oncohematological disease in condition of new coronavirus infection COVID-19. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):104–11.

Информация об авторах

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; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.В. Захарова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_zakharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

О.А. Игнатенко: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kirillovaova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6572-6561>

Н.А. Батманова: к.м.н., врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

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

Information about the authors

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; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

E.V. Zakharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zakharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

O.A. Ignatenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirillovaoo@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6572-6561>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 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: batmanova_nataly@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

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

Вклад авторов

T.T. Валиев, К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

Е.В. Захарова, О.А. Игнатенко, Е.В. Михайлова: анализ научного материала, описание клинических случаев, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

Н.А. Батманова: описание клинических случаев

С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.T. Valiev, K.I. Kirgizov: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, scientific edition of the article

E.V. Zakharova, O.A. Ignatenko, E.V. Mikhailova: analysis of scientific material, description of clinical cases, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, scientific edition of the article

N.A. Batmanova: description of clinical cases

S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article

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

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

Актуальность

В настоящее время мировое сообщество столкнулось с самой крупной пандемией коронавирусной инфекции (КВИ), связанной с COVID-19, наряду с тяжелым острым респираторным синдромом (severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточным респираторным синдромом (middle east respiratory syndrome, MERS). Заражение SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) происходит воздушно-капельным или контактным путем, часто при внутрисемейном контакте. Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней, хотя описаны случаи максимальной инкубации до 27 дней. Типичной клинической картиной при заболевании COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель, недомогание, миалгии, головная боль, ринорея, диарея. Однако у ряда пациентов развивается пневмония и крайне тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, который ведет к выраженной дыхательной недостаточности. В связи с отсутствием специфической противовирусной терапии COVID-19, крайне важными становятся дифференциальная диагностика, эффективное сопроводительное лечение и купирование осложнений [1–5].

Заболеванию подвержено все население Земли, однако наибольшую угрозу COVID-19 представляет для пациентов с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями различного генеза, а также со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В ряде работ показано, что инфекция COVID-19 характеризуется более тяжелым течением у пациентов со ЗНО, особенно получающих или недавно получивших химио- (ХТ), иммуно- или лучевую (ЛТ) терапию [6]. У таких больных повышен риск развития тяжелых форм с необходимостью искусственной вентиляции легких и, соответственно, более высокой летальностью по сравнению с пациентами без ЗНО [7]. Кроме того, факторами, отягощающими течение инфекции COVID-19, являются терапия чекпойнт-ингибиторами, адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными CAR-T-клетками и предшествующая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [8, 9].

Особенностью патогенеза COVID-19 является участие иммунной системы, однако чрезмерный иммунный ответ может привести к выраженной системной воспалительной реакции (вследствие повышения уровня циркулирующих медиаторов воспаления),

органной и полиорганной недостаточности. Этому процессу отводится особая роль в прогрессировании дыхательной недостаточности [10].

Несомненно, пандемии COVID-19 подвержены и дети со ЗНО, у которых на фоне иммунодефицитных состояний, возникающих при проведении противоопухолевого лечения, повышается риск неблагоприятного исхода КВИ. Однако зачастую случаи COVID-19 у детей, получающих противоопухолевое лечение, протекают бессимптомно или в легкой форме [11]. Также имеются сведения о том, что пациенты на фоне иммуносупрессии имеют несколько более благоприятный исход при лечении инфекции COVID-19 по сравнению с больными с другими сопутствующими заболеваниями, что может быть объяснено отсутствием чрезмерной воспалительной реакции на фоне снижения активности иммунной системы [12].

Несмотря на редкое сочетание ЗНО и инфицирования COVID-19 у детей, внимание на себя обращают 2 группы пациентов: дети первого года жизни и больные острым лимфобластным лейкозом, которым проводится поддерживающая терапия. Ограниченный опыт наблюдения показал, что в обеих группах были зарегистрированы летальные исходы. Вероятно, в этих случаях причины неблагоприятного течения заключаются в тяжелой иммунной дисфункции, обусловленной, с одной стороны, возрастной незрелостью иммунной системы, а с другой — несостоятельностью лимфоцитарного звена. В целом дети со ЗНО представляют собой особую группу пациентов с COVID-19, требующую контроля и дифференциальной диагностики развивающихся в процессе терапии состояний [12].

Важное место в лечении детей со ЗНО и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с течением КВИ занимает опыт Италии. Так, A.A. Balduzzi et al. описали относительно легкое течение инфекции COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом, остеосаркомой, рабдоидной опухолью. Включенные в исследование пациенты имели стандартный риск заболевания, в связи с чем авторы сделали вывод о нетяжелом течении инфекции COVID-19 у данной группы больных [13]. В исследовании W. Liang et al. проанализированы 18 пациентов с COVID-19, имеющих ЗНО в анамнезе. Было продемонстрировано более тяжелое течение COVID-19 у больных со ЗНО, и, как следствие, худший исход заболевания [14].

В научной литературе описаны общие меры профилактики и лечения COVID-19 у детей со ЗНО, которые соответствуют таковым при лечении инфекции в общей популяции. В свою очередь, авторы рекомендуют, с одной стороны, по возможности не прерывать терапию, назначать колониестимулирующие факторы через 24 ч от окончания ХТ, воздержаться от интенсивной ХТ и в особенности иммунотерапии у детей со ЗНО при достижении ремиссии [12, 15].

Среди лабораторных параметров при COVID-19 обращают на себя внимание повышение числа нейтрофилов, рост лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, С-реактивного белка и D-димера, но наибольшее прогностическое значение имеет лимфопения, отражающая степень прогрессирования заболевания, которая наблюдалась у 85 % критических пациентов с COVID-19, главным образом за счет уменьшения количества CD4⁺ Т-хелперов [16, 17]. Пульсоксиметрия и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) позволяют выявить снижение сатурации и изменения в легких по типу «матового стекла». Однако ключевым методом диагностики является идентификация возбудителя в средах организма [17].

Тем не менее, несмотря на крайне сложную эпидемическую обстановку в мире, не следует забывать и о других причинах инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей, получающих лечение по поводу гемобластозов.

Целью данной работы является демонстрация сложности дифференциальной диагностики изменений в легких по типу «матового стекла» на примере 2 клинических случаев.

Клинический случай № 1

Больной Д., 15 лет, диагноз: лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант с поражением бедренных лимфатических узлов (ЛУ) с обеих сторон. Состояние после полихимиотерапии (июнь 2011 г.). Рецидив I с поражением бедренных ЛУ с обеих сторон (июль 2012 г.). Состояние после полихимиотерапии 2-й линии. Рецидив II с поражением над- и подключичных ЛУ с обеих сторон, средостения, легочной ткани, селезенки (май 2019 г.). Состояние после полихимиотерапии 3-й линии (октябрь 2019 г.), аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ноябрь 2019 г.), ЛТ на над- и подключичные ЛУ с обеих сторон, ЛУ средостения, селезенку (февраль 2020 г.). Полная ремиссия (позитронно-эмиссионная томография — негативный статус) (март 2020 г.).

После проведенной ЛТ на пораженные при II рецидиве зоны (суммарная очаговая доза — 26 Гр) отмечалась тромбоцитопения IV степени, требовавшая заместительной терапии тромбоконцентратом (1–2 дозы в неделю). Лейкоциты в общем анализе крови (ОАК) составляли $3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 89–104 г/л, эритроциты — $2,6\text{--}3,3 \times 10^{12}/\text{л}$. (апрель–май 2020 г.). В профилактических целях больной получал бисептол, флуконазол.

30.05.2020 отмечено тахипноэ до 40/мин. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы и видимые слизистые умеренно бледные, чистые. Периферические ЛУ при пальпации не увеличены. При осмотре грудной клетки — вздутие межреберных промежутков. Аускультативно дыхание ослаблено по всем легочным полям с обеих сторон, хрипов не было. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 88/мин, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий,

безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии не увеличены. Стул 1 р/сут, оформленный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Отмечалось снижение сатурации до 86 %, в связи с чем начата ингаляция увлажненного кислорода с повышением сатурации до 100 %. При исследовании кислотно-щелочного состояния крови — снижение pCO_2 до 32 мм Hg (норма — 41–51 мм Hg), BE_{efc} — 3,7 ммоль/л (норма — 1,0–2,5 ммоль/л), гидрокарбоната до 20,0 ммоль/л (норма — 26,0–32,0 ммоль/л).

В ОАК от 30.05.2020: лейкоциты — $5,9 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,25 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 104 г/л, тромбоциты — 29×10^9 /л, нейтрофилы — 53,3 %, лимфоциты — 40,8 %, моноциты — 5,9 %. По данным биохимического анализа крови — без отклонений. В коагулограмме обращало на себя внимание повышение D-димера до 4,5 норм.

По данным РКТ органов грудной клетки от 30.05.2020 отмечено диффузное снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с локализацией в периферических отделах легких и частично в прикорневых отделах. Уплотненные междольковые перегородки образуют на этом фоне четкие границы с неизменной легочной тканью, создавая вид «булыжной мостовой». В переднем средостении определяются увеличенные ЛУ до 1,4 см в диаметре (рис. 1).

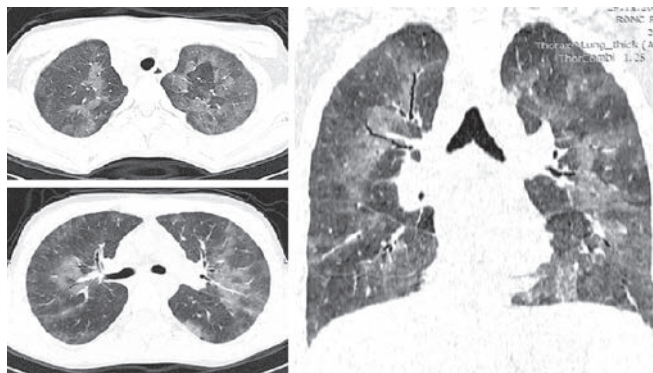


Рис. 1. Пациент Д. РКТ от 30.05.2020. Симптом «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями (симптом «булыжной мостовой») — crazy paving. Двусторонние симметричные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» — ground glass opacity (GGO), расположенные симметрично в периферических отделах, частично в прикорневых отделах

Fig. 1. Patient D. X-ray computed tomography from 30.05.2020. Symptom “frosted glass” in combination with reticular changes (symptom “cobblestone”) — crazy paving. Bilateral symmetric areas of lung tissue compaction according to the type of “ground glass” — ground glass opacity (GGO), located symmetrically in the peripheral sections, partly in the basal sections

Больному начата терапия дексаметазоном, назначены антибиотики широкого спектра действия (пиперацillin + тазобактам и амикацин), повышена доза ко-тримоксазола до лечебной — 10 мг/кг/сут (по триметоприму). При дополнительном расспросе больного выяснилось, что проводимый профилактический прием ко-тримоксазола был нерегулярным. 31.05.2020 и 01.06.2020 — состояние больного с незначительной положительной динамикой в виде уменьшения одышки до 35–37/мин.

01.06.2020 проведена бронхоскопия, по результатам которой патологии со стороны трахеобронхиального дерева не отмечено, выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) верхнедолевого бронха левого легкого. Уровень тромбоцитов в ОАК составлял 35×10^9 /л. При микробиологическом исследовании БАЛ обнаружена *Pneumocystis jirovecii*, дрожжевых и плесневых грибов не было, рост бактериальной флоры не получен.

По данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из носоглотки, выполненной в целях исключения новой КВИ COVID-19, несмотря на карантинные мероприятия, в режиме cito, РНК SARS-CoV-2 не определялась. Иммуноферментный анализ крови не выявил иммуноглобулинов М и G к коронавирусу SARS-CoV-2.

Следовательно, по данным комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования, установлен диагноз двусторонней пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*).

02.06.2020 и 03.06.2020 одышка уменьшилась до 20–25/мин, сатурация повысилась до 95 % на атмосферном воздухе. Больному была продолжена терапия пиперацillin + тазобактам, амикацин, флуконазол и ко-тримоксазол с дальнейшей положительной динамикой клинически и по данным РКТ органов грудной клетки (рис. 2).

Антибиотики были отменены через 2 нед, терапия флуконазолом и ко-тримоксазолом продолжена в профилактической дозе еще в течение 1 мес. В июле 2020 г. в целях контроля генеза процесса при исследовании крови методом иммуноферментного анализа иммуноглобулины G к SARS-CoV-2 не определялись. Полное купирование рентгенологических проявлений пневмоцистной пневмонии отмечено к 22.06.2020 (рис. 3).

Клинический случай № 2

Больная Ж., 11 лет, с начала 2020 г. периодически отмечала катаральные явления. В марте 2020 г. однократный эпизод лихорадки до фебрильных цифр, катаральные явления были выражены умеренно. Периодически в марте–апреле 2020 г. обращали на себя внимание петехиальные высыпания на теле.

25.04.2020 отметила повышение температуры тела до 38,5 °С, кашель, в связи с чем проводилась терапия парацетамолом с положительным эффектом. В течение нескольких дней нарастали слабость, снижение аппетита, кашель усилился, температура достигала 39,5 °С. Больная осмотрена врачом-педиатром, рекомендовано продолжение антипиретической терапии, назначен амоксицилав. Эффекта от проводимого лечения не было. 04.05.2020 состояние ухудшилось, появилось затрудненное дыхание и бригадой скорой помощи пациентка госпитализирована в стационар, где при поступлении состояние расценено как тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, частота дыхания 26/мин. Обращало внимание вздутие уступчивых мест грудной клетки, сатурация — 92 % на атмосферном воздухе. В течение нескольких минут произошло снижение сатурации до 83 %, начата ингаляция увлажненного



Рис. 2. Пациент Д. РКТ-картина от 02.06.2020: течение пневмоцистной пневмонии с положительной динамикой на фоне лечения в виде уменьшения площади и плотности инфильтратов, частичного восстановления воздушности легочной ткани в прикорневых и периферических отделах

Fig. 2. Patient D. X-ray computed tomography from 02.06.2020: the course of pneumocystis pneumonia with positive dynamics against the background of treatment in the form of a decrease in the area and density of infiltrates, partial restoration of the airiness of the lung tissue in the root and peripheral regions



Рис. 3. Пациент Д. РКТ от 22.06.2020: картина полного восстановления пневматизации легочной ткани

Fig. 3. Patient D. X-ray computed tomography from 22.06.2020: picture of complete recovery of pneumatization of lung tissue

кислорода, на фоне которой сатурация повысилась до 98–99 %.

При осмотре на коже конечностей, туловища — множественные экхимозы и петехии. Видимые слизистые чистые. Гемодинамика стабильная. Пульс — 110/мин, АД — 110/60 мм рт. ст. Живот симметричен, участвовал в дыхании, мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме.

Эпидемиологический анамнез отягощен. Родная сестра, с которой вместе проживала больная Ж., с 28.04.2020 находилась на стационарном лечении по поводу новой КВИ COVID-19.

По данным РКТ органов грудной клетки от 04.05.2020 отмечено снижение пневматизации легочной ткани за

счет интерстициальных изменений по типу «матового стекла» в сочетании с безвоздушными участками консолидации, на фоне которых прослеживаются воздушные просветы бронхов («воздушная бронхограмма») с преимущественной локализацией в верхней доле правого легкого и нижней доле левого легкого (рис. 4).

При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением патологии выявлено не было.

В ОАК от 04.05.2020: гемоглобин — 51 г/л, эритроциты — $1,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 17×10^9 /л, лейкоциты — $11,17 \times 10^9$ /л, базофилы — 0,1 %, лимфоциты — 45,6 %, моноциты — 23,5 %, нейтрофилы — 30,8 %. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение ЛДГ до 1143 Ед/л, ферритина — до 1311 нг/мл, С-реактив-

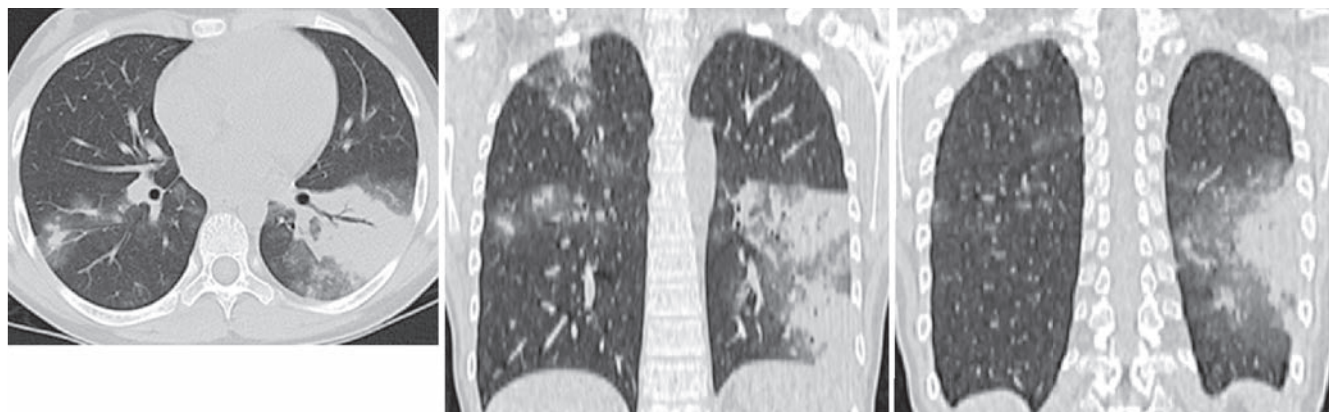


Рис. 4. РКТ от 04.05.2020: участки уплотнения в легких (больше слева) по типу «матового стекла» в сочетании с участками консолидации легочной ткани

Fig. 4. Patient Zh. X-ray computed tomography from 04.05.2020: areas of compaction in the lungs (more on the left) of the “ground glass” type in combination with areas of consolidation of lung tissue

ного белка — до 221 мг/л, гипоальбуминемия — 30,5 г/л. В коагулограмме — рост D-димера до 10 норм.

ПЦР-исследование мазка из носоглотки подтвердило COVID-19 (SARS-CoV-2).

В связи с глубокой анемией, тромбоцитопенией выполнена пункция костного мозга с цитологическим, иммунологическим и цитогенетическим исследованиями, по заключению которых был установлен диагноз острого миелоидного лейкоза.

Таким образом, по данным проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз: новая КВИ COVID-19, двусторонняя пневмония, тяжелое течение. Острый миелоидный лейкоз.

Больной проводилась инфузионная терапия, заместительная терапия тромбоконцентратом и эритроцитной массой, метипред, антибактериальная терапия меропенемом и кларитромицином, а также внутривенное введение иммуноглобулина человеческого. На фоне проводимого лечения клинический статус пациентки улучшился, уменьшилась одышка, повысились показатели сатурации на атмосферном воздухе.

РКТ-картина от 12.05.2020 с положительной динамикой в виде частичного восстановления пневматизации паренхимы правого легкого за счет уменьшения объема пораженной легочной ткани и уменьшения интенсивности «матового стекла». Примерный объем поражения — 5 %. В левом легком аналогичная положительная динамика, остаточный объем поражения — 20 % (рис. 5).

22.05.2020 и 25.05.2020 по результатам ПЦР-исследования мазков из ротоглотки SARS-CoV-2 гены E, N, SARS-like не выявлены. С учетом разрешения явлений пневмонии с 26.05.2020 больной была начата терапия острого миелоидного лейкоза по протоколу НИИ ДОУГ-ОМЛ 2012 [18].

Обсуждение

В период миелотоксического агранулоцитоза, развивающегося в постхимиотерапевтическом периоде у детей с онкогематологическими заболеваниями, пневмония является жизнеугрожающим состоянием. Для максимально эффективной терапии пневмонии крайне важна идентификация возбудителя, что возможно при проведении БАЛ. Данная процедура рекомендована у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями при инфильтративно-воспалительных изменениях легочной ткани. Коррекция проводимой антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологического исследования БАЛ повышает выживаемость пациентов [20]. Показано, что частота идентификации возбудителя при БАЛ у детей с гемобластозами составляет 54,5–76 % [19, 20]. Инфекционно-воспалительные изменения в легких, вызванные *Pneumocystis jirovecii*, развиваются у 25 % детей с онкологическими заболеваниями, находящихся на иммуносупрессивной терапии [21].

Пневмонии, вызванные *Pneumocystis jirovecii*, рентгенологически проявляются изменениями в легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с утолщенными междольковыми перегородками,

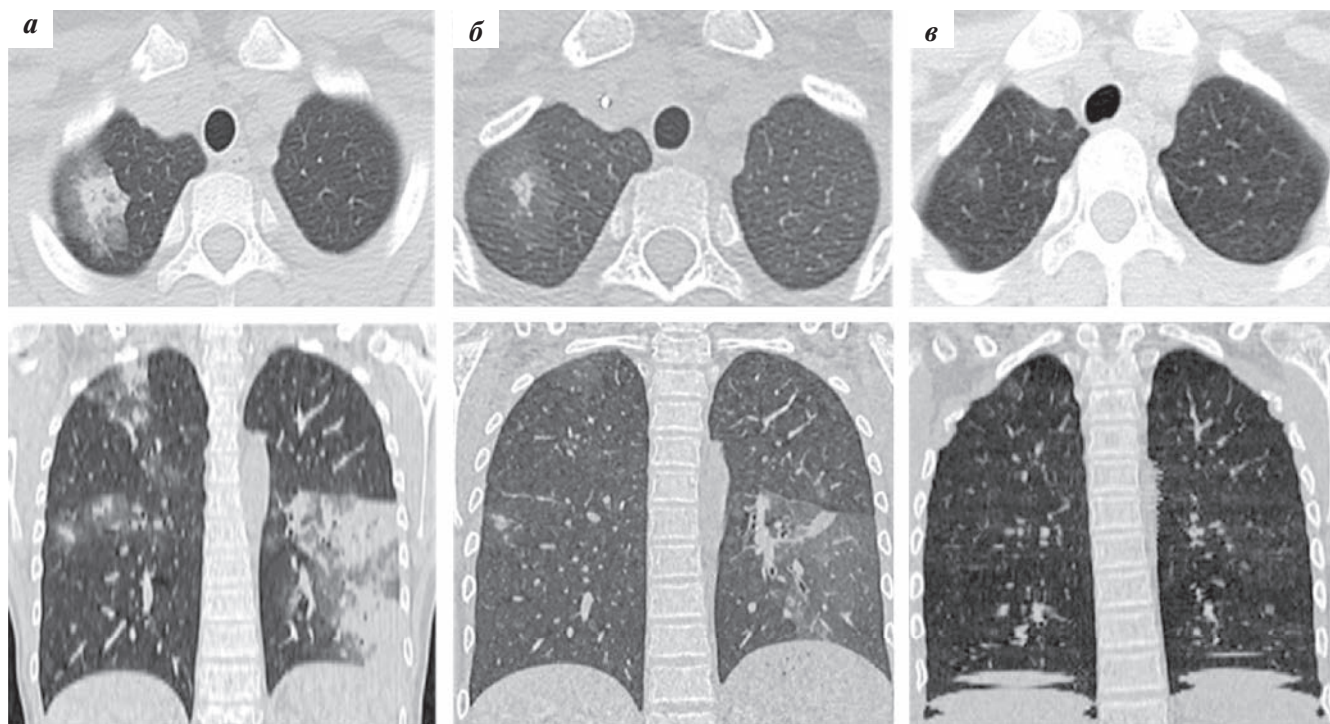


Рис. 5. Больная Ж. Динамика РКТ-картины на фоне лечения: а — первичная РКТ от 04.05.2020; б — через неделю, от 12.05.2020; в — через 2 нед, от 30.06.2020: восстановление пневматизации легочной ткани

Fig. 5. Patient Zh. Dynamics of the X-ray computed tomography during treatment: а — primary X-ray computed tomography from 04.05.2020; б — in a week, from 12.05.2020; в — after 2 weeks, from 30.06.2020: restoration of pneumatization of lung tissue

создающими эффект «лоскутного одеяла/булыжной мостовой», но в условиях пандемии COVID-19 изменения в легких по типу «матового стекла» требуют аналитического подхода к диагностике. Дифференциальная диагностика клинико-рентгенологической картины пневмонии с РКТ-изменениями по типу «матового стекла» в клиническом примере № 1 проводилась с учетом данных об эпидемиологическом окружении, результатов микробиологического исследования БАЛ, а также ПЦР и иммунологического исследования, исключивших роль SARS-CoV-2 в генезе пневмонии. Тогда как у больной Ж. (клинический пример № 2) тщательно собранный эпидемиологический анамнез и лабораторные методы обследования подтвердили, что клинико-рентгенологические изменения были обусловлены именно вирусом SARS-CoV-2.

Обобщенный опыт рентгенодиагностики пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, позволяет характеризовать поражение легочной ткани как участки уплотнения по типу «матового стекла» (GGO) с формированием элементов консолидации. При этом эффект «матового стекла» отражает умеренное повышение плотности легочной ткани («полупрозрачное легкое»), обусловленное вытеснением воздуха из альвеол и заполнением их патологическим субстратом. Сохраняется видимость сосудов и стенок бронхов в зоне уплотнения. Консолидация легочной ткани отображает безвоздушный участок уплотнения легочной ткани с визуализацией воздушных просветов бронхов. Стенки бронхов не видны. При оценке появления участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани следует учитывать локализацию патологических изменений (периферические отделы легочной паренхимы), наличие очагов в паренхиме, ретикулярных изменений, состояние органов средостения [24].

Разница в плотности между инфильтрированной легочной паренхимой и наполненными воздухом бронхами больше, чем между неизменной легочной тканью и бронхами, содержащими воздух. Высокая разница в плотности приводит к увеличению видимости бронхов [22]. Изменения анатомических структур легких, размеры которых находятся за пределами разрешающей способности РКТ, таких как утолщенные межальвеолярные перегородки, частично заполненные и уменьшенные в объеме альвеолы, увеличенный капиллярный кровоток, лежат в морфологической основе симптома «матового стекла» [24, 25].

Данные РКТ при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, неспецифичны и могут присутствовать при различных заболеваниях вирусной и невирусной природы. Так, «матовое стекло» при остром диффузном поражении легочной ткани чаще всего встречается при пневмониях (вирусной и пневмоцистной этиологии), отеке легких (в том числе кардиогенном), диффузном альвеолярном повреждении (остром респираторном дистресс-синдроме, острой интерстициальной пневмонии вирусного генеза), аспирации жидкости [24, 25].

Актуальность текущей эпидемиологической ситуации требует рассматривать наличие РКТ-признаков вирусного поражения легких как вероятную КВИ до момента подтверждения иного диагноза (с учетом данных микробиологической, ПЦР-, иммунологической диагностики). Поражение легочной ткани, вызванное SARS-CoV-2, устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных и лучевых методов исследования.

Руководствуясь опытом наших коллег из Санкт-Петербурга [23], РКТ-семиотика пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у детей старше 12 лет не отличается от таковой у взрослых, характеризуется двусторонними субплевральными изменениями, преимущественно в базальных отделах по типу «матового стекла» различной формы, в некоторых случаях по типу «булыжной мостовой», и более редко участками консолидации. У детей младше 12 лет, детей раннего возраста и младенцев прослеживается ряд особенностей поражения легочной ткани:

- участки уплотнения по типу «матового стекла» имеют небольшую протяженность, причудливую форму, не всегда располагаются субплеврально;
- увеличение диаметра сосудов наблюдается как на фоне патологического уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», так и в других «непораженных» участках легких;
- участки консолидации легочной ткани имеют вытянутую форму и могут «имитировать» плевроппульмональные тяжи в легочной паренхиме;
- могут наблюдаться уплотнения стенок бронхов без существенного увеличения их диаметра [23].

Заключение

Таким образом, дифференциально-диагностические аспекты поражения легочной ткани при подозрении на COVID-19 у детей диктуют необходимость интерпретации полученных результатов с учетом возрастных особенностей поражения легких у детей раннего возраста, изменений легочной ткани у детей, перенесших острый респираторный дистресс-синдром и страдающих бронхолегочной дисплазией [23].

Несмотря на относительно небольшой мировой и отечественный опыт диагностики и лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 у детей, больных гемобластозами, становится очевидной роль комплексного диагностического подхода, включающего проведение БАЛ с последующими микробиологическим и вирусологическим исследованиями, ПЦР-диагностику SARS-CoV-2 и иммунодиагностику, направленную на определение иммуноглобулинов классов М и G к SARS-CoV-2.

В условиях пандемии COVID-19 еще более актуальными становятся противоэпидемические мероприятия и неукоснительное соблюдение режима медицинским персоналом, пациентами и их родителями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtiachev A.Yu., Shamshova O.B., Pshenichnaya N.Yu. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(2):270–8. [Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtiachev A.Yu., Shamshova O.B., Pshenichnaya N.Yu. Coronavirus infection in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(2):270–8. (In Russ.)].
- Peiris J.S.M., Chu C.M., Cheng V.C.C., Chan K.S., Hung I.F.N., Poon L.L.M., Law K.I., Tang B.S.F., Hon T.Y.W., Chan C.S., Chan K.H., Ng J.S.C., Zheng B.J., Ng W.L., Lai R.W.M., Guan Y., Yuen K.Y.; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767–72. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
- Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeah A.A., Al-Rabiah F.A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A., Flemman H., Al-Nassir W.N., Balkhy H.H., Al-Hakeem R.F., Makhdoom H.Q., Zumla A.I., Memish Z.A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752–61. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
- Saad M., Omrani A.S., Baig K., Bahloul A., Elzein F., Matin A.M., Selim M.A., Mutairi M.A., Nakhli D.A., Aidaroos A.Y., Sherbeen N.A., Al-Khashan H.I., Memish Z.A., Albarraka A.M. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;29:301–6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
- Hu Y., Sun J., Dai Z., Deng H., Li X., Huang Q., Wu Y., Sun L., Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;127:104371. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
- Hrusak O., Kalina T., Wolf J., Balduzzi A., Provenzi M., Rizzari C., Rives S., Del Pozo Carlavilla M., Alonso M.E.V., Dominguez-Pinilla N., Bourquin J.P., Schmieglow K., Attarbaschi A., Grillner P., Mellgren K., van der Werff Ten Bosch J., Pieters R., Brozou T., Borkhardt A., Escherich G., Lauten M., Stanulla M., Smith O., Yeoh A.E.J., Elitzur S., Vora A., Li C.K., Ariffin H., Kolenova A., Dallapozza L., Farah R., Lazic J., Manabe A., Styczynski J., Kovacs G., Ottoff G., Felice M.S., Buldini B., Conter V., Stary J., Schrappe M. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer* 2020;132:11–6. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.021.
- Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Stroud C.R., Hegde A., Cherry C., Naqash A.R., Sharma N., Addepalli S., Cherukuri S., Parent T., Hardin J., Walker P. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(3):551–7. doi: 10.1177/1078155217745144.
- Agarwal S., Jun C.H. Harnessing CAR T-cell insights to develop treatments for hyperinflammatory responses in COVID-19 patients. *Cancer Discov* 2020;10(6):775–8. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0473.
- Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–5. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Minotti C., Tirelli F., Barbieri E., Giaquinto C., Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* 2020;81(1):e61–6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.026.
- Elzembely M.M., Abdelrahman Y.S., Fadel S., Hafez H. Providing care for pediatric cancer patients in the COVID-19 era: Rapid response recommendations from a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(8):e28467. doi: 10.1002/pbc.28467.
- Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A., Rizzari C., Gasperini S., Melzi M.L., Conter V., Biondi A. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplant* 2020;1–6. doi: 10.1038/s41409-020-0895-4.
- Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Bouffet E., Challinor J., Sullivan M., Biondi A., Rodriguez-Galindo C., Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(7):e28327. doi: 10.1002/pbc.28327.
- Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Zh., Dong L., Li J., Yao Y., Ge Sh., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Song S.-H., Chen T.-L., Deng L.-P., Zhang Y.-X., Mo P.-Z., Gao S.-C., Hu W.-J., Xiong Y., Ma Z.-Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-53.
- Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020;15(2):19–28. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28 [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratich K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(2):19–28. (In Russ.)].
- Rao U., Piccin A., Malone A., O'Hanlon K., Breatnach F., O'Meara A., McDermott M., Butler K., O'Sullivan N., Russell J., O'Meara A., Smith O.P. Utility of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infection in children with haematological malignancies. *Ir J Med Sci* 2013;182(2):177–83. doi: 10.1007/s11845-012-0852-3.
- Marchesi F., Cattaneo Ch., Criscuolo M., Delia M., Dargenio M., Del Principe M.I., Spadea A., Fracchiolla N.S., Melillo L., Perruccio K., Alati C., Russo D., Garzia M., Brociner M., Cefalo M., Armiento D., Cesaro S., Decembrino N., Mengarelli A., Tumbarello M., Busca A., Pagano L.; Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) Group. A bronchoalveolar lavage-driven antimicrobial treatment improves survival in hematologic malignancy patients with detected lung infiltrates: A prospective multicenter study of the SEIFEM group. *Am J Hematol* 2019;94(10):1104–12. doi: 10.1002/ajh.25585.
- Quinn M., Fannin J.T., Sciasci J., Bragg A., Campbell P.K., Carias D., Crews K.R., Gregorink D., Jeha S., Maron G., Pauley J.L., Swanson H.D., Wolf J., Greene W. Pentamidine for Prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Pediatric Oncology Patients Receiving Immunosuppressive Chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(8):e00173–18. doi: 10.1128/AAC.00173-18.
- Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. Руководство. Под ред. акад. РАМН С.К. Тернового и А.И. Шехтера. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. С. 340–341. [Lange S., Walsh D. Radiation diagnosis of diseases of the chest organs. Leadership. Edited by acad. RAMS S.K. Ternovy and A.I. Schechter. M.: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 340–341. (In Russ.)].
- Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Сперанская А.А., Ильина Н.А., Гаврилов П.В., Панунцева К.К. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 5. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. [Trofimova T.N., Lukina O.V., Speranskaya A.A., Ilyina N.A., Gavrillov P.V., Panuntseva K.K. Lecture: Coronavirus infection COVID-19. Part 5. Radiation methods of research with COVID-19 and viral pneumonia. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
- Тюрин И.Е. Симптом «матового стекла» при интерстициальных заболеваниях легких. Материалы VII международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология». Москва, 2020. [Tyurin I.E. Symptom of “ground glass” in interstitial lung diseases. Materials of the VII International Congress and School for Physicians “Cardiothoracic Radiology”. Moscow, 2020. (In Russ.)].
- Соколина И.А. Коронавирус Covid-19: взгляд рентгенолога. Материалы VII международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология». Москва, 2020. [Sokolina I.A. Coronavirus Covid-19: a view of a radiologist. Materials of the VII International Congress and School for Physicians “Cardiothoracic Radiology”. Moscow, 2020. (In Russ.)].

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-112-118>

Карцинома тимуса у ребенка 2 лет: описание случая и обзор литературы

Е.И. Коноплева¹, Д.В. Шевцов², Г.Р. Казарян³, А.М. Сулейманова², Д.С. Абрамов¹, Д.Г. Ахаладзе¹,
А.П. Щербаков¹, А.Е. Друй¹, Э.В. Казарян³, Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, С.Р. Варфоломеева²

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

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

³БУХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Тюменская область, Нижневартовск, ул. Северная, 30

Контактные данные: Елена Ивановна Коноплева konoplevadoc@gmail.com

Карцинома тимуса (КТ) относится к группе редких злокачественных эпителиальных опухолей тимуса. Одним из установленных прогностических факторов является достижение хирургической ремиссии. В связи с инфильтративным типом роста КТ, часто уже на момент постановки диагноза резекция опухоли в полном объеме невозможна, что увеличивает значимость системной терапии. В связи с исключительной редкостью КТ у детей и подростков тактика лечения и выбор схем полихимиотерапии основываются на опыте лечения пациентов старшего возраста.

В статье представлен случай КТ у ребенка 2 лет. Обзор литературы описывает современную гистологическую классификацию опухолей тимуса, подходы к системной терапии и локальному контролю у пациентов с КТ.

Ключевые слова: дети, карцинома тимуса, эпителиальные опухоли тимуса

Для цитирования: Коноплева Е.И., Шевцов Д.В., Казарян Г.Р., Сулейманова А.М., Абрамов Д.С., Ахаладзе Д.Г., Щербаков А.П., Друй А.Е., Казарян Э.В., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Карцинома тимуса у ребенка 2 лет: описание случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020; 7(3):112–8.

Thymic carcinoma in a 2-year-old child: case description and literature review

E.I. Konopleva¹, D.V. Shevtsov², G.R. Kazaryan³, A.M. Suleymanova², D.S. Abramov¹, D.G. Akhaladze¹,
A.P. Shcherbakov¹, A.E. Druy¹, E.V. Kazaryan³, T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹, 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 Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Nizhnevartovsk Regional Children's Clinical Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia

Thymic carcinoma (TC) belongs to a group of rare thymic epithelial tumours (TETs) arising from the anterior mediastinum. One of the most relevant established prognostic factors is complete surgical resection. Given the high invasive potential of TC a lot of patients at the diagnosis present with a locally advanced or metastatic disease, therefore complete resection could not be achieved, and a role of systemic therapy is increasing. Due to the rarity of this tumor type in children and adolescents, treatment approaches based on the guidelines for management of TETs in adults. In this article we report a case of TC in a 2-year-old boy. The literature review describes the current histological classification of the TET, approaches for systemic chemotherapy and local control in patients with TC.

Key words: children, thymic carcinoma, thymic epithelial tumors

For citation: Konopleva E.I., Shevtsov D.V., Kazaryan G.R., Suleymanova A.M., Abramov D.S., Akhaladze D.G., Shcherbakov A.P., Druy A.E., Kazaryan E.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Thymic carcinoma in a 2-year-old child: case description and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020; 7(3):112–8.

Информация об авторах

Е.И. Коноплева: ординатор по специальности «детская онкология» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: konoplevadoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

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>

Г.Р. Казарян: врач-детский гематолог, онколог, заведующая отделением онкологии и гематологии Нижневартовской окружной клинической детской больницы, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава ХМАО — Югры, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>

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

Д.С. Абрамов: врач патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

А.П. Щербаков: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: drlexa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
А.Е. Друй: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dr-Drui@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Э.В. Казарян: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Нижневартовской окружной клинической детской больницы, e-mail: edvard555777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0435-6958>
Т.В. Шаманская: к.м.н., руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

E.I. Konopleva: Pediatric Oncology Resident of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: konoplevadoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>
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>
G.R. Kazaryan: Pediatric Hematologist, Oncologist, Head of the Oncology and Hematology Department of the Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of the Khanty-Mansiysk Autonomous State — UGRA, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>
A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
D.S. Abramov: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: drlexa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
A.E. Drui: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dr-Drui@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
E.V. Kazaryan: Anesthesiologist-Resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: edvard555777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0435-6958>
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: Tatyana.Shamanskaya@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Е.И. Коноплева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, описание клинического случая, подготовка списка литературы, составление резюме
Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, С.Р. Варфоломеева: анализ научного материала, научное редактирование статьи
Г.Р. Казарян, Д.Г. Ахаладзе, Э.В. Казарян, Т.В. Шаманская: научное редактирование статьи
Д.С. Абрамов: предоставление данных патоморфологического исследования и их описание
А.П. Щербаков: предоставление данных визуализации и их описание
А.Е. Друй: предоставление результатов цитогенетического исследования
Д.Ю. Качанов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.I. Konopleva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, description of the clinical case, preparation of a list of references, composing a resume
D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, S.R. Varfolomeeva: analysis of scientific material, scientific edition of the article
G.R. Kazaryan, D.G. Akhaladze, E.V. Kazaryan, T.V. Shamanskaya: scientific edition of the article
D.S. Abramov: submitting results of pathology analysis and the description
A.P. Shcherbakov: submitting imaging data and the description
A.E. Drui: submitting results of cytogenetic analysis
D.Yu. Kachanov: selection of topics for publication and design of the article, analysis of scientific material, 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

Карцинома тимуса (КТ) относится к группе редких эпителиальных опухолей тимуса (ЭОТ). У пациентов старшего возраста ЭОТ представляют самую частую группу злокачественных новообразований (ЗНО) переднего средостения. Ежегодно на территории США регистрируется 500 новых случаев ЭОТ, при этом на долю КТ приходится не более 10 % [1, 2]. В отличие от взрослой популяции среди пациентов младше 18 лет данная нозологическая группа рассматривается как исключительно редкая. Так, Европейской группой по изучению редких опухолей (EXPeRT) за период с 2000 по 2012 г. были описаны только 20 пациентов в возрасте от 4 до 19 лет с КТ [3]. В структуре ЗНО у детей на долю КТ приходится менее 1 % случаев [4]. В данной статье представлен клинический случай развития КТ у ребенка 2 лет.

Клинический случай

В возрасте 2 лет у мальчика возникли жалобы на покашливание. На фоне симптоматической терапии наблюдалось ухудшение состояния в виде усиления кашля, возникновения одышки. Через 3 нед от момента появления первых симптомов при выполнении обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК) заподозрено объемное образование переднего средостения. После проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК подтверждено наличие объемного образования переднего средостения с интракардиальным компонентом общим размером 380 см³, с множественными участками уплотнения легочной ткани по всем легочным полям вторичного характера (рис. 1).

Ввиду быстрого нарастания симптомов дыхательной недостаточности пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Проведены торакотомия, биопсия образования тимуса. Учитывая соматический статус ребенка, а также подозрение на развитие лимфопролиферативного заболевания до получения гистологического заключения инициирована терапия по схеме циклофосфамид/дексаметазон, благодаря которой в течение 2 нед удалось достичь эффективного самостоятельного дыхания у пациента, в связи с чем он был экстубирован.

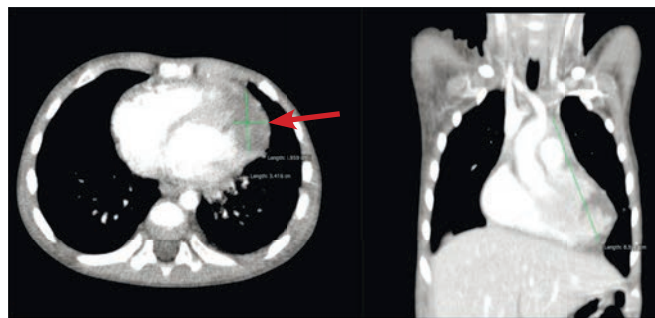


Рис. 1. МСКТ ОГК. Аксиальная и корональная проекции, венозная фаза сканирования. Объемное образование переднего средостения с вовлечением левых отделов сердца (указано стрелкой)

Fig. 1. Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest organs. Axial and coronal projection, venous phase. Pathological mass in the anterior mediastinum with myocardium involvement (indicated by arrow)

Однако по результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований в ткани опухоли выявлены признаки, характерные для лимфоэпителиомоподобной карциномы (рис. 2). Таким образом, на основании данных патоморфологического исследования, учитывая распространенность опухолевого процесса, пациенту установлен диагноз: лимфоэпителиомоподобная КТ с распространением на перикард, миокард левого желудочка. Стадия IVb по классификации Масаока—Кога, стадия IVb по классификации Американского объединенного комитета по ЗНО (American Joint Committee on Cancer – AJCC) с метастатическим поражением легких, плевры, лимфатических узлов средостения. Ввиду массивного интракардиального компонента проведение хирургического вмешательства на данном этапе было невозможно, пациенту инициирована терапия препаратами, активными в отношении КТ по схеме PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид).

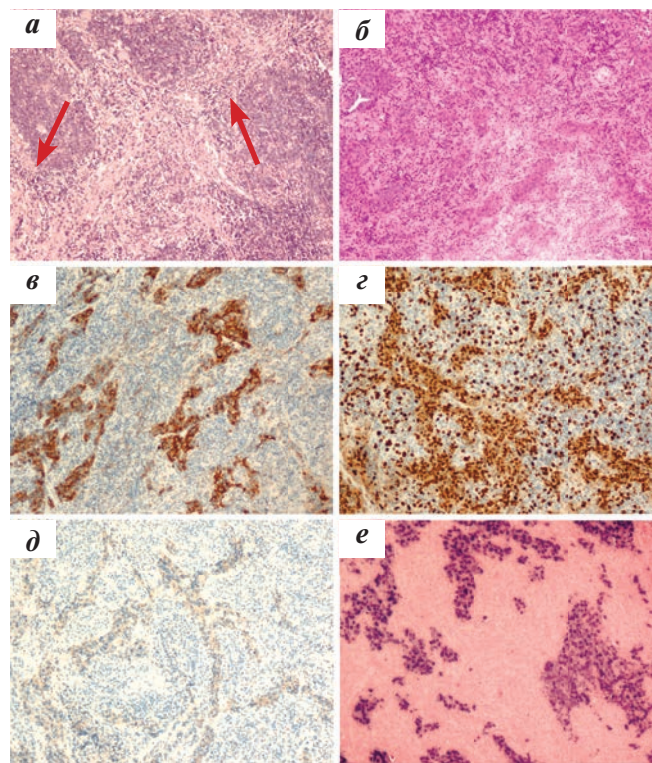


Рис. 2. Диагностическое гистологическое исследование опухолевой ткани: а, б — среди резидуальной ткани тимуса определяются эпителиальные скопления или тяжи крупных опухолевых клеток с обильной цитоплазмой и крупным полигональным ядром, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; проведено ИГХ-исследование; в — клетки опухолевых тяжей экспрессируют Pancytokeratin, $\times 200$; г — имеют высокий по сравнению с окружающими клетками уровень экспрессии Ki-67, $\times 200$; д — опухолевые элементы слабо экспрессируют EBV (LMP1), $\times 200$; е — в ядрах неопластических клеток четкий сигнал зонда EBV, $\times 200$. Полностью отсутствовала экспрессия к анти- PD-1 и PDL-1, фото не представлено

Fig. 2. Hystological examination of tumor: а, б — within the rest tissue of thymus features of clusters, or so called “worm-like” shits of tumor cells with abundant cytoplasm and large polygonal nucleus, stained with hematoxylin and eosin $\times 200$; performed immunohistochemistry; в — tumor cells express panepithelial markers Pancytokeratin, $\times 200$; г — shows strong Ki-67 expression, compared to the background tissues, $\times 200$; д — they are also weakly express EBV (LMP1), $\times 200$; е — in neoplastic cell nuclei a clear EBV probe signal, $\times 200$. Expression of anti-PD-1 and PDL-1 was completely absent, photo not shown

Контрольное обследование после 2 курсов РЕИ выявило частичный ответ на проводимую терапию в виде уменьшения объема опухолевого образования средостения на 93 % ($V = 29,4 \text{ см}^3$), однако интракардиальный компонент по-прежнему препятствовал проведению хирургического этапа лечения, в связи с чем пациенту была продолжена терапия по выбранной схеме с оценкой ответа после 4-го курса РЕИ.

В целях проведения локального контроля пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где проведено комплексное обследование в объеме МСКТ ОГК, сцинтиграфии костей скелета, однако после 4-го курса РЕИ была выявлена прогрессия заболевания в виде увеличения объемного образования переднего средостения на 127 % ($V = 66,2 \text{ см}^3$), увеличения размеров метастатических очагов в легких. Учитывая возможный терапевтический потенциал глюкокортикостероидов, отмеченный на начальном этапе лечения, принято решение о проведении в рамках 2-й линии полихимиотерапии (ПХТ) курса по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), однако, несмотря на проведенное лечение, вновь констатируется прогрессия заболевания. Согласно данным МСКТ ОГК, у пациента отмечалось увеличение размеров объемного образования на 100 %, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, субплеврального очага вторичного характера в левом легком.

Ввиду неэффективности проводимой системной ПХТ инициирован поиск потенциальных мишеней в ткани опухоли для применения таргетной или иммунотерапии. Согласно результатам ИГХ-исследования, в ткани опухоли отсутствовала экспрессия PD-1/PD-L1. Секвенирование нового поколения (Next generation sequencing, NGS) позволило выявить в клетках опухоли наличие активирующей мутации в гене FGFR3, приводящей к активации каскадов RAS-RAF-MEK и PI3K-AKT, в связи с чем применение сорафениба представлялось целесообразным. Инициирована терапия 3-й линии, которая, основываясь на международном опыте, включала препараты паклитаксел и карбоплатин. Параллельно начат ежедневный прием сорафениба, разовая доза препарата составила 200 мг/сут. После 2 курсов ПХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин при контрольном обследовании отмечено бурное прогрессирование основного заболевания в виде увеличения объема опухоли на 156 % ($V = 336 \text{ см}^3$), сопровождающееся значительным вовлечением миокарда и прорастанием в левый бронх.

В связи с продолжающимся прогрессированием основного заболевания за счет увеличения размеров как первичной опухоли, так и очагов метастатического поражения в легких, отмечалось ухудшение соматического состояния — нарастание симптомов дыхательной недостаточности, появление гидроторакса слева (рис. 3). Пациент погиб на фоне прогрессирования заболевания через 6 мес от момента постановки диагноза.

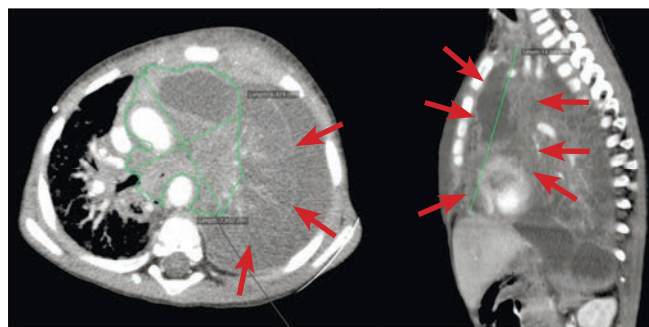


Рис. 3. МСКТ ОГК. Аксиальная и сагиттальная проекции, венозная фаза сканирования. Состояние после 2 курсов ПХТ 3-й линии терапии. Объемное образование переднего средостения с вовлечением левых отделов сердца (указано стрелками). Коллабированное легкое

Fig. 3. MSCT of the chest organs. Axial and coronal projection, venous phase. Condition after 2 courses of 3rd line chemotherapy. The picture shows a large mediastinal mass with greater involvement of myocardium (indicated by arrows). Collapsed lung

Обсуждение

ЭОТ представляют собой гетерогенную по своему строению, биологическому поведению и прогнозу группу ЗНО переднего средостения [5]. Современная гистологическая классификация ЭОТ основывается на степени атипии эпителиальных клеток, выраженности лимфоцитарного компонента и сходства с нормальной архитектоникой тимуса. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют тимомы типа А, АВ, В. Тимомы типа В подразделяются в зависимости от степени инфильтрации лимфоцитами и атипии клеток эпителия на типы В1, В2, В3, где степень атипии увеличивается, а количество лимфоцитов уменьшается соответственно [6].

КТ является высокозлокачественной опухолью, в отличие от тимом обладает высокой степенью клеточной атипии, малым родством с нормальной архитектоникой тимуса. Следует отметить, что если по классификации ВОЗ 1999 г. КТ расценивалась как тип С тимомы, то, согласно новой классификации ВОЗ 2015 г., КТ представляет самостоятельную нозологическую группу и насчитывает 15 гистологических типов (табл. 1). Плоскоклеточный тип КТ встречается наиболее часто (до 70 %), реже наблюдаются базалоидный, лимфоэпителиомоподобный варианты [6, 7].

Этиология ЭОТ остается до конца неизученной, однако наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN1) может быть ассоциировано с повышенным риском развития опухолей тимуса [8]. Имеются данные о роли вируса Эпштейна—Барр в развитии лимфоэпителиомоподобных КТ [4, 9].

ЭОТ обладают широким спектром клинических проявлений, которые зависят от характера роста и размеров, а также от биологической активности опухоли. Медленно растущие тимомы в трети случаев могут протекать бессимптомно, в некоторых случаях ЭОТ могут манифестировать симптомами, связанными с локальным распространением опухоли (кашель, боль

Таблица 1. Классификация ВОЗ для КТ, 2015 г. [6]

Table 1. 2015 WHO classification for thymic carcinoma [6]

Плоскоклеточная карцинома <i>Squamous cell carcinoma</i>
Базалоидная карцинома <i>Basaloid carcinoma</i>
Мукоэпидермоидная карцинома <i>Mucoepidermoid carcinoma</i>
Лимфоэпителиомоподобная карцинома <i>Lymphoepithelium-like carcinoma</i>
Светлоклеточная карцинома <i>Clear cell carcinoma</i>
Саркоматоидная карцинома <i>Sarcomatoid carcinoma</i>
Аденокарцинома <i>Adenocarcinoma</i>
папиллярная аденокарцинома <i>papillary adenocarcinoma</i>
тимическая карцинома с признаками аденокистозного рака <i>thymic carcinoma with signs of adenocystic cancer</i>
муцинозная аденокарцинома <i>mucinous adenocarcinoma</i>
аденокарцинома без дополнительного уточнения <i>adenocarcinoma without further elaboration</i>
NUT-карцинома <i>NUT carcinoma</i>
Недифференцированная карцинома <i>Undifferentiated carcinoma</i>
Другие виды КТ <i>Other types of carcinoma of the thymus</i>
аденосквамозная карцинома <i>adenosquamous carcinoma</i>
гепатоидная карцинома <i>hepatoid carcinoma</i>
КТ без дополнительного уточнения <i>thymic carcinoma without further elaboration</i>

в груди, одышка). При большой массе опухоли, как и в описанном нами случае, возможно развитие жизнеугрожающих состояний (компрессия дыхательных путей, остановка сердца). ЭОТ также часто сопровождаются развитием паранеопластических синдромов, что обусловлено ролью тимуса в иммунной системе. Каждый третий пациент на момент постановки диагноза имеет аутоиммунное заболевание, чаще представленное миастенией, развитие которой связано с появлением антител к ацетилхолиновым рецепторам [10]. В детской популяции описаны случаи, когда КТ манифестирует с гипертрофической легочной остеопатии [3]. В представленном клиническом случае признаки аутоиммунных заболеваний отсутствовали, а гипертрофическая легочная остеопатия, несмотря на жалобы пациента на боли в дистальных отделах длинных костей, была исключена по результатам МСКТ и магнитно-резонансной томографии костей нижних конечностей. Тем не менее литературные данные указывают на высокую частоту встречаемости гипертрофической легочной остеопатии у пациентов с лимфоэпителиомоподобным гистологическим вариантом КТ (4 из 9 пациентов, по данным С. Hsueh et al.) [9].

Гистологический вариант опухоли и распространенность опухолевого процесса тесно связаны друг с другом и являются ключевыми факторами прогноза в отношении исхода заболевания. Среди тимом, ввиду их низкого инвазивного потенциала, преобладают локальные формы заболевания. На момент постановки диагноза у пациентов с тимомы типов А, АВ, В1 в 90 % случаев имеют место I и II стадии по классификации Масаока—Кога (табл. 2) [11, 12]. В случае тимом типов В2 и В3 локальные формы выявляются в 60 % случаев, возрастает доля местно-распространенных и генерализованных форм. В то время как тимомы типов А, АВ, В1 характеризуются более доброкачественным течением, где 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет более 90 %, тимомы типов В2 и В3 характеризуются относительно неблагоприятным прогнозом, особенно в случае распространенных форм заболевания. Показатель 10-летней ОВ в этой группе пациентов не превышает 50 % [11]. Однако, несмотря на индолентное течение некоторых гистологических вариантов, все тимомы характеризуются агрессивным поведением и считаются злокачественными [6].

Как уже отмечалось выше, ЭОТ являются исключительно редкой группой новообразований у детей и подростков. Польскими авторами описано 9 случаев КТ у детей за период с 1992 по 2008 г. [13]. Аналогичное число пациентов представлено в работе Итальянской группы по редким опухолям (Tumori Rari in Età Pediatrica — Rare Tumours in Paediatric Age) за период 2000–2009 гг. [14]. В уже ранее процитированной публикации Европейской группы по изучению редких опухолей за 12-летний период в 5 европейских странах были зарегистрированы 36 пациентов с ЭОТ: 16 — с тимомы и 20 — с КТ [3].

Таблица 2. Стадирование ЭОТ по классификации Масаока—Кога, 1994 г. [5]

Table 2. Staging of thymic epithelial tumors according to the Masaoka—Koga classification, 1994 [5]

Стадия <i>Stage</i>	Определение <i>Definition</i>
I	Полностью инкапсулированное объемное образование <i>Grossly and microscopically completely encapsulated tumour</i>
IIA	Микроскопическая инвазия капсулы опухоли <i>Microscopic transcapsular invasion</i>
IIB	Макроскопическая инвазия в ткань тимуса или здоровую жировую клетчатку, или тесное прилежание к плевре или перикарду без нарушения целостности/ без инвазии <i>Macroscopic invasion into thymic or surrounding fatty tissue, or grossly adherent to but not breaking through the mediastinal pleura or pericardium</i>
III	Макроскопическая инвазия в прилежащие органы (перикард, крупные сосуды, легкие) <i>Macroscopic invasion into neighbouring organ (i.e. pericardium, great vessel or lung)</i>
IVA	Наличие плевральных и перикардальных метастазов <i>Pleural or pericardial metastasis</i>
IVB	Наличие отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов <i>Lymphogenous or haematogenous metastasis</i>

В связи с высоким метастатическим потенциалом КТ, а также способностью пенетрировать в прилежащие органы и ткани, на момент постановки диагноза до 45 % пациентов имеют местно-распространенную форму заболевания и не менее 40 % отдаленные метастазы [5]. По данным А. Litvak, 5-летняя ОВ составляет 100, 81, 51, 24 и 17 % для стадий I, II, III, IVa и IVb у пациентов с КТ соответственно, что напрямую коррелирует с возможностью проведения оперативного вмешательства и достижения хирургической ремиссии [15].

Агрессивное клиническое течение характерно для КТ и в педиатрической популяции. Так, из 20 пациентов с КТ, описанных группой EXPeRT, инициальное радикальное вмешательство было выполнено только в 1 случае, у 11 (55 %) больных отмечены отдаленные метастазы [3]. Пятилетняя ОВ составила лишь 21 %.

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению пациентов с ЭОТ, стратегия лечения определяется в первую очередь возможностью полной резекции опухоли [5, 16]. В тех случаях, когда хирургическая резекция опухоли в полном объеме является возможной, оперативное вмешательство должно выполняться на первом этапе лечения. Ввиду высокой радиочувствительности опухоли в рамках локального контроля после оперативного вмешательства или вместо него должна быть рассмотрена лучевая терапия (ЛТ) [5, 16].

В случае нерезектабельной на первом этапе опухоли тимуса возникает необходимость применения системного лечения в целях уменьшения массы опухоли и появления возможности проведения оперативного лечения или ЛТ [5]. Базисными цитостатиками в отношении ЭОТ являются препараты платины и алкилирующие агенты. Предпочтительным режимом ПХТ в рамках 1-й линии терапии для пациентов с КТ, согласно международным рекомендациям, является карбоплатин/паклитаксел [5, 16]. Частота объективных ответов среди пациентов данной группы, согласно разным данным, составляет 21,7–36 % [17, 18]. Режимы PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид), CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин) и ADOC (цисплатин, доксорубин, винкристин, циклофосфамид) также обладают эффективностью в отношении ЭОТ, однако ассоциированы с большей токсичностью [17]. Так, использование антрациклиносодержащих схем ПХТ ассоциировано с высоким риском развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности, особенно на фоне параллельной ЛТ. Тем не менее представленные международные рекомендации по системной терапии ЭОТ основываются на скромных результатах исследований, не рассматривающих тимому и КТ по отдельности ввиду исключительной редкости последней, что значительно ограничивает применение данных рекомендаций. Данные

об эффективности ПХТ у детей и подростков с КТ свидетельствуют о том, что объективный ответ может быть зарегистрирован в 69 % случаев на фоне применения цисплатина, доксорубина и алкилирующих агентов, таких как циклофосфамид и ифосфамид [3]. Группой EXPeRT рекомендуется применение ПХТ на основе цисплатина, ифосфамида и этопозид (PEI). Применение ЛТ у детей может быть ограничено необходимостью подведения высоких доз облучения и, как и в нашем случае, возрастом ребенка. Подведение достаточных для данного вида опухоли доз ассоциировано с неблагоприятным воздействием на соседние органы и ткани и высоким риском возникновения острой и отсроченной токсичности.

В целях улучшения показателей выживаемости в течение последних нескольких лет ведется поиск терапевтических агентов, активных в отношении КТ. Использование сунитиниба рекомендовано для пациентов с выявленной мутацией в гене *c-Kit*, однако она встречается менее чем в 10 % случаев КТ [16, 19, 20]. Пембролизумаб также продемонстрировал свою активность в отношении КТ в рамках 2-й линии терапии, частота объективных ответов составила 22,5 %, однако его применение ассоциировано с высоким уровнем тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений [21].

В представленном нами клиническом случае при обследовании у пациента была выявлена генерализованная форма КТ. Резекция опухоли на первом этапе лечения ввиду ее прорастания в перикард и миокард не представлялась возможной, в связи с чем была предпринята попытка системного воздействия в виде курсов PEI в рамках рекомендаций группы EXPeRT.

Несмотря на наличие частичного ответа у пациента на фоне системного лечения, проведению радикального оперативного вмешательства по-прежнему препятствовал интракардиальный компонент. Продолжительность ответа на ПХТ составила 4 мес. В дальнейшем у больного вопреки применению препаратов 2-й и 3-й линий ПХТ отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, что подтверждает описанное в литературе агрессивное поведение данного вида опухоли и быстрое формирование резистентности к существующим схемам ПХТ.

Заключение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду исключительной редкости КТ в детской популяции, а также подчеркивает крайне агрессивное течение заболевания, резистентность данного типа ЗНО к уже существующим схемам терапии и необходимость в определении эффективной стратегии лечения пациентов до 18 лет с использованием инновационных подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 suppl 4):260–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
- Ruffini E., Detterbeck F., Van Raemdonck D., Rocco G., Thomas P., Weder W., Brunelli A., Guererra F., Keshavjee S., Altorki N., Schutznerr J., Arame A., Spaggiari L., Lim E., Toker A., Venuta F. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European Society of Thoracic Surgeons database. *J Thorac Oncol* 2014;9(4):541–8. doi: 10.1097/JTO.0000000000000128.
- Stachowicz-Stencel T., Orbach D., Brecht I., Schneider D., Bien E., Synakiewicz A., Rod J., Ferrari A., Cecchetto G., Bisogno G. Thymoma and Thymic Carcinoma in Children and Adolescents: A Report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2015;51(16):2444–52. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.121.
- Sekihara K., Okuma Y., Kawamoto H., Hosomi Y. Clinical Outcome of Thymic Lymphoepithelioma-like Carcinoma: Case Report of a 14-Year-Old Male. *Oncol Lett* 2014;8(5):2183–6. doi: 10.3892/ol.2014.2475.
- Girard N., Ruffini E., Marx A., Faivre-Finn C., Peters S. Thymic Epithelial Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:40–55. doi: 10.1093/annonc/mdv277.
- Travis W., Brambilla E., Burke A., Marx A., Nicholson A. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, 2015.
- Rosai J., Sobin L. Histological Typing of Tumours of the Thymus. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999.
- Kojima Y., Ito H., Hasegawa S., Sasaki T., Inui K. Resected invasive thymoma with multiple endocrine neoplasia type 1. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54(4):171–3. doi: 10.1007/BF02662474.
- Hsueh C., Kue T., Tsang N., Wu Y., Yang C., Hung I. Thymic Lymphoepithelioma-like Carcinoma in Children: Clinicopathologic Features and Molecular Analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(12):785–90. doi: 10.1097/MPH.0b013e31802d3a83.
- Evoli A., Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol* 2014;9(9):143–7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000300.
- Chen G., Marx A., Wen-Hu C., Yong J., Puppe B., Stroebel P., Mueller-Hermlink H. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95(2):420–9. doi: 10.1002/cncr.10665.
- Kondo K., Monden Y. Therapy for Thymic Epithelial Tumors: A Clinical Study of 1,320 Patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):878–84. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00555-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00555-1).
- Stachowicz-Stencel T., Bien E., Balcerska A., Godzinski J., Synakiewicz A., Madziara W., Perek-Polnik M., Peregud-Pogorzelski J., Pietras W., Pobudejska A., Kurylak A., Mankowski P. Thymic carcinoma in children: a report from the Polish Pediatric Rare Tumors Study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(7):916–20. doi: 10.1002/pbc.22482.
- Carretto E., Inserra A., Ferrari A., Conte M., Di Cataldo A., Migliorati R., Cecchetto G., Bisogno G. Epithelial thymic tumours in paediatric age: a report from the TREP project. *Orphanet J Rare Dis* 2011;5(21):6–28. doi: 10.1186/1750-1172-6-28.
- Litvak A., Woo K., Hayes S., Huang J., Rimner A., Sima C., Moreira A., Tsukazan M., Riely G. Clinical Characteristics and Outcomes for Patients With Thymic Carcinoma: Evaluation of Masaoka Staging. *J Thorac Oncol* 2014;9(12):1810–5. doi: 10.1097/JTO.0000000000000363.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymomas and Thymic Carcinomas 2.2019. 2019 Mar 11. National Comprehensive Cancer Network. Abstract available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf.
- Lemma G., Lee J., Aisner S., Langer C., Tester W., Johnson D., Loehrer P. Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2060–5. doi: 10.1200/JCO.2010.32.9607.
- Hirai F., Yamanaka T., Taguchi T., Daga H., Ono A., Tanaka K., Kogure Y., Shimizu J., Kimura T., Fukuoka J., Iwamoto Y., Sasaki H., Takeda K., Seto T., Ichinose Y., Nakagawa K., Nakanishi Y. A Multicenter Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Thymic Carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015;26(2):363–8. doi: 10.1093/annonc/mdu541.
- Petrini I., Zucali P., Lee H., Pineda M., Meltzer P., Walter-Rodriguez B., Roncalli M., Santoro A., Wang Y., Giaccone G. Expression and mutational status of c-Kit in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1447–53. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e96e30.
- Thomas A., Rajan A., Berman A., Tomita Y., Brzezniak C., Lee M., Lee S., Ling A., Spittler A., Carter C., Guha U., Wang Y., Szabo E., Meltzer P., Steinberg S., Trepel J., Loehrer P., Giaccone G. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(2):177–86. doi:10.1016/S1470-2045(14)71181-7.
- Giaccone G., Kim C., Thompson J., McGuire C., Kallakury B., Chahine J., Manning M., Mogg R., Blumenschein W., Tan M., Subramaniam D., Liu S., Kaplan I., McCutcheon J. Articles Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):347–55. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30062-7.

Статья поступила в редакцию: 24.01.2020. Принята в печать: 25.03.2020.
Article was received by the editorial staff: 24.01.2020. Accepted for publication: 25.03.2020.

Нефрогенные остатки и нефробластоматоз: собственные наблюдения и обзор литературы

Л.И. Шац^{1,2}, Б.В. Кондратьев³, М.Б. Белогурова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194353, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А; ³Центр МРТ Московская; Россия, 196135, Санкт-Петербург, ул. Типанова, 12А

Контактные данные: Людмила Игоревна Шац mila.shats@gmail.com

Нефрогенные остатки (НО), или персистирующая нефрогенная бластема, — сохранение очагов эмбриональной метанефрогенной ткани в почке у плода после 36-й недели гестации, когда формирование почечной ткани уже должно завершиться. Эти очаги являются предшественниками опухоли Вильмса (ОВ), выявляются в 30–40 % почек при односторонней нефробластоме и почти в 100 % случаев двустороннего поражения. Повышенный риск развития нефробластомы есть в случае персистирующей нефрогенной бластемы любого типа, но он выше у детей в возрасте младше 12 месяцев, а также у пациентов с интралобарными НО. Ниже мы приводим данные литературы, наиболее полно отражающие взгляд на персистирующую нефрогенную бластему, варианты течения этого процесса, особенности диагностики и связь с развитием ОВ, а также делимся собственными клиническими наблюдениями.

Ключевые слова: опухоль Вильмса, нефробластома, нефробластоматоз, нефрогенные остатки, опухоль почки

Для цитирования: Шац Л.И., Кондратьев Б.В., Белогурова М.Б. Нефрогенные остатки и нефробластоматоз: собственные наблюдения и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):119–24.

Nephrogenic rests and nephroblastomatosis: literature review and clinical reports

L.I. Shats^{1,2}, B.V. Kondratiev³, M.B. Belogurova^{1,2}

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ³MRI Center Moskovskaya; 12A Tipanova St., S.-Petersburg, 196135, Russia

Nephrogenic rests and nephroblastomatosis describe persistence of embryonic renal parenchyma (metanephric blastema) beyond 36 weeks of gestation, when nephrogenesis is normally complete. This persistent metanephric blastema may transform into the Wilms tumor, and are detected in 30–40 % of unilateral nephroblastoma and nearly 100 % in bilateral cases. The risk of Wilms tumour is increased in any type of nephrogenic rests/nephroblastomatosis but it is higher in infants and in patients with intralobar nephrogenic rests. We cite below several studies described different types of nephrogenic rests, their connection with nephroblastoma development and the details of diagnostic. We refer to clinical examples, in that regard. Two cases are presented: bilateral diffuse hyperplastic perilobar nephroblastomatosis in one child and an infant with combination of perilobar nephrogenic rests in one kidney and Wilms tumour in the other kidney.

Key words: nephroblastoma, nephroblastomatosis, nephrogenic rests, renal tumour, Wilms tumour

For citation: Shats L.I., Kondratiev B.V., Belogurova M.B. Nephrogenic rests and nephroblastomatosis: literature review and clinical reports. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):119–24.

Информация об авторах

Л.И. Шац: врач-детский онколог, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: mila.shats@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>

Б.В. Кондратьев: врач-рентгенолог Центра МРТ Московская, e-mail: kondratiev_b@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1516-5110>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, заведующая детским онкологическим отделением СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

L.I. Shats: Pediatric Oncologist, Assistant at the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: mila.shats@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>

B.V. Kondratiev: Radiologist MRI Center Moskovskaya, e-mail: kondratiev_b@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1516-5110>

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, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

Л.И. Шац: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
Б.В. Кондратьев: анализ научного материала
М.Б. Белогурова: научное редактирование статьи

Authors' contributions

L.I. Shats: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis of the data obtaining, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume
B.V. Kondratiev: analysis of scientific material
M.B. Belogurova: scientific edition of the article

Благодарность

Мы благодарим нашего коллегу — врача-детского хирурга-онколога Вячеслава Борисовича Силкова за предоставление интраоперационных фотографий.

Thanks

We are grateful to our colleague — pediatric surgeon-oncologist Vyacheslav Borisovich Silkov for providing intraoperative photographs.

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

Нефрогенные остатки (НО), или персистирующая нефрогенная бластема, — сохранение очагов эмбриональной метанефрогенной ткани в почке у плода после 36-й недели гестации [1]. J.B. Beckwith указывает, что при аутопсиях детей раннего возраста в 1 % случаев в почечной паренхиме обнаруживают НО [2]. Эти очаги могут быть предшественниками опухоли Вильмса (ОВ), выявляются в 30–40 % почек при односторонней нефробластоме и почти в 100 % случаев билатеральной ОВ [2, 3]. Ниже мы приводим данные литературы, наиболее полно отражающие взгляд на персистирующую нефрогенную бластему, варианты течения этого процесса, особенности диагностики и связь с развитием ОВ, а также делимся собственными клиническими наблюдениями.

Обсуждение

При выявлении множественных очагов персистирующей нефрогенной бластемы или их дериватов, а также при диффузном характере поражения диагностируют нефробластоматоз (НБМ) [2]. НО могут быть единичными, множественными, фокальными или диффузными [2]. Различают также перилобарные (ПЛНО) и интралобарные (ИЛНО) НО, а также смешанные (комбинированные) или диффузные. ПЛНО ограничены почечной корой, имеют четкие границы и нередко являются мультифокальными. Напротив, ИЛНО часто бывают единичными, имеют плохо очерченные края, характерным является преобладание стромы [2]. Среди НО обоих типов на разных этапах их развития морфологически выделяют также зарождающиеся (формирующиеся) в неонатальном периоде или дремлющие в остальных случаях; регрессирующие или склерозирующиеся, а также аденоматозные, стареющие и гиперпластические. За последние 2 десятилетия накоплено значительное количество наблюдений ассоциации персистирующей нефрогенной бластемы с различными синдромами.

ПЛНО чаще ассоциированы с идиопатической гемигипертрофией, синдромом Беквита–Видемана. В то время как ИЛНО нередко диагностируют у пациентов с синдромами WAGR и Дениса–Драша [5].

Гиперпластический перилобарный НБМ, как правило, бывает двусторонним или носит диффузный характер [6]. Эта форма ассоциирована с повышенным риском ОВ [7].

По данным E.J. Perlman et al., средний возраст пациентов с ОВ, развившейся на фоне ИЛНО, составил 16 месяцев [6]. В этом же исследовании показано, что нефробластома, ассоциированная с ПЛНО, диагностировалась позже (на 3-м году жизни).

Частота, морфологические характеристики и ассоциация с врожденными аномалиями проанализированы и опубликованы исследователями из Великобритании. G.M. Vujančić et al. описали британскую когорту пациентов исследования SIOP WT 2001 [8]. В группе из 705 пациентов в 45 % выявлены НО или НБМ. У пациентов с односторонней ОВ выявлены НО или НБМ у более чем трети больных, при двустороннем поражении — в 30 (94 %) случаях из 35. ИЛНО встречались реже и были достоверно чаще ассоциированы со стромальным гистологическим вариантом ОВ. Авторы обращают внимание на меньший возраст пациентов в случае билатеральной болезни (медиана — 1,8 года). В 4 случаях развилась метакронная ОВ в сроки от 6 до 21 мес. Врожденные аномалии были выявлены у 12 % пациентов.

Описаны случаи выявления диффузного НБМ при пальпации увеличенной почки [3]. Однако по собственному опыту и опыту коллег [9], при современном распространении ультразвуковой диагностики пациент направляется к детскому онкологу, как правило, в связи с подозрением на опухоль почки после выполнения визуализирующих методов обследования, иногда характерные изменения являются случайной находкой при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ).

При УЗИ НО обычно гомогенно гипоэхогенны или изоэхогенны по отношению к нормальной почечной ткани, иногда — гиперэхогенны [10]. УЗИ высокого разрешения может выявлять маленькие НО, но в целом этот метод значительно уступает компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии по чувствительности для небольших очагов [10]. Однако при очагах большего размера или диффузном характере поражения такое исследование может быть успешно использовано, выявляя солидные очаги или характерную широкую гипоэхогенную ткань, обрамляющую нормальную почечную паренхиму. Диффузный НБМ обычно гипоэхогенный, при мультифокальном поражении очаги часто изоэхогенны по сравнению с нормальной почечной паренхимой. Таким образом, в ряде случаев УЗИ достаточно для наблюдения за размерами, формой, эхогенностью очагов в динамике в связи с его простотой, невысокой стоимостью и отсутствием лучевой нагрузки.

Детальная визуализация способна выявлять небольшие очаги в почке, значение такой диагностики возросло в последние годы, так как она улучшает планирование лечения как до, так и после хирургического вмешательства при НБМ и нефробластоме [11]. МРТ с контрастным усилением или мультидетекторная КТ с мультипланарными реконструкциями имеют наибольшую разрешающую способность для выявления НО/НБМ [11]. КТ и МРТ рутинно могут выявлять образования порядка 5 мм в диаметре. Дифференциальная диагностика НБМ и ОВ базируется на сочетании гистологического исследования удаленных образований и визуализации. Диффузный гиперпластический перилобарный НБМ имеет характерный вид сливающихся периферических масс, сдавливающих и деформирующих почку, с широким однородным слоем патологической ткани [11]. При КТ и МРТ без контрастирования НО и ОВ плохо дифференцируются от коркового вещества почки. На постконтрастных изображениях НО отчетливо гиподенсивны на КТ и имеют низкую интенсивность сигнала при МРТ в сравнении с активно накапливающей контраст почечной паренхимой. Хотя и не существует однозначных критериев дифференциальной диагностики ОВ и НО/НБМ при визуализации, большинство авторов единодушны, что ОВ, как правило, имеет большие размеры, округлую форму, гетерогенна по структуре и частично накапливает контрастное вещество (КВ) [12]. Введение последнего повышает выявляемость и нефрогенной бластомы, делая ее лучше видимой на фоне контрастированной почечной паренхимы, накопление КВ НО нехарактерно.

Повышенный риск развития нефробластомы есть в случае персистирующей нефрогенной бластомы любого типа, но он выше у детей в возрасте младше 12 месяцев, а также у пациентов с ИЛНО [6, 13]. Сегодня всем пациентам с НБМ предлагается химиотерапия (ХТ), включающая винкристин и дактиномицин, в течение 12 мес в рамках протокола UMBRELLA

Protocol SIOP – RTSG 2016; детские онкологи в США проводят ХТ для I стадии нефробластомы пациентам с диффузным НБМ [6]. Данная стратегия направлена на снижение риска развития ОВ [6, 14].

Далее мы приводим собственный опыт диагностики и лечения пациентов с двусторонним процессом.

Клинический случай № 1

У пациентки Н. в возрасте 3 лет случайная находка при УЗИ: обнаружено образование левой почки. При КТ с КВ выявлено двустороннее поражение почек. В проекции верхнего, верхне-переднего и заднего сегментов левой почки визуализировано объемное образование размерами $3,1 \times 3,9 \times 5,0$ см (рис. 1). В правой почке обнаружены 2 объемных образования: размерами $1,98 \times 2,35 \times 3,1$ см — в проекции нижнего сегмента; размерами $0,4 \times 0,8 \times 1,08$ см — в проекции заднего сегмента (см. рис. 1). При КТ грудной клетки патологии не обнаружено.

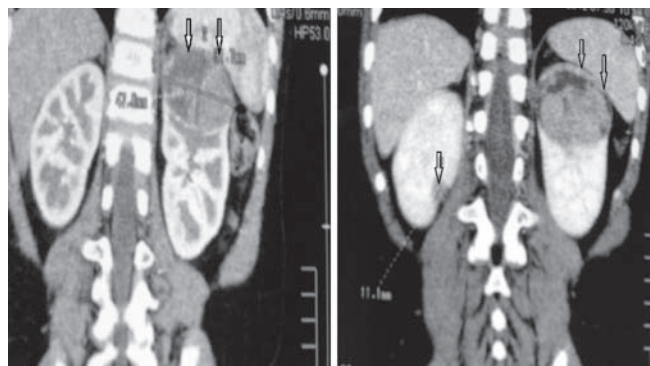


Рис. 1. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства перед началом лечения, фронтальная проекция, объемные образования в обеих почках

Fig. 1. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space before treatment, frontal projection, masses in both kidneys

Были выполнены лапароскопия и аспирационная биопсия опухоли нижнего полюса правой почки. Заключение цитологического исследования: ОВ с преобладанием бластомы и примитивных эпителиальных структур. Необходимо отметить, что данный случай имел место 7 лет назад, когда мы еще нередко прибегали к аспирационной биопсии при подозрении на нефробластому. Таким образом, была диагностирована V стадия ОВ. Проводилась предоперационная ХТ согласно протоколу SIOP WT 2001 (схема AV — дактиномицин и винкристин длительностью 5 нед). При повторной КТ размеры образования в верхнем полюсе левой почки уменьшились до $3,3 \times 3,7 \times 3,9$ см (рис. 2а), отмечена кистозно-солидная неоднородная структура опухоли, накопление КВ. В нижнем полюсе правой почки, в медиальных отделах, интрапаренхиматозно, только на постконтрастных изображениях визуализировалось округлое гиповаскулярное образование размером $1,0 \times 1,4$ (рис. 2б). В переднелатеральных отделах нижнего полюса правой почки — образование неправильной формы размерами $1,0 \times 0,8 \times 0,7$ см (рис. 2в). Отмечено некоторое уменьшение размеров образований, увеличение кистозного компонента.

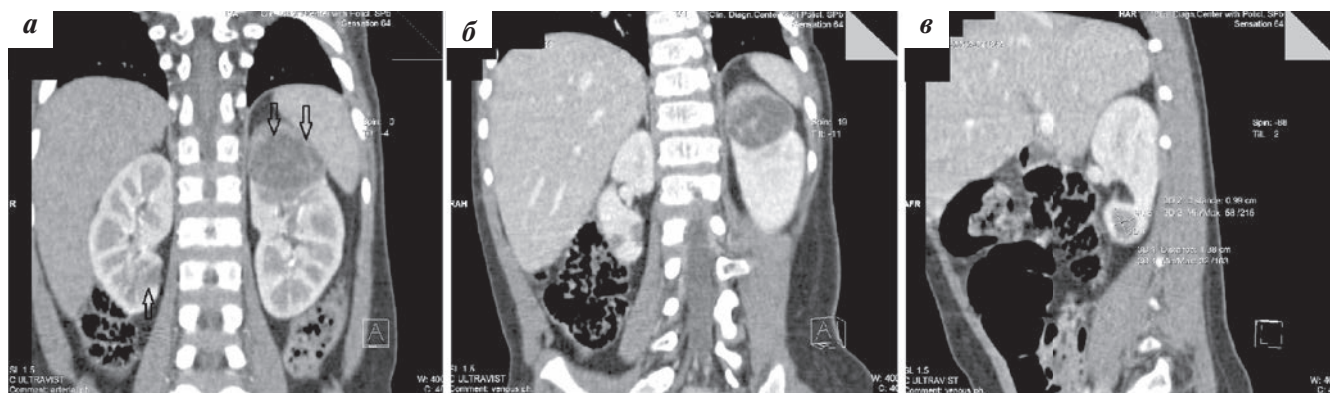


Рис. 2. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства через 5 нед ХТ: а, б — фронтальная проекция; в — сагиттальная проекция. Отмечено некоторое уменьшение размеров образований, увеличение кистозного компонента

Fig. 2. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space after 5 weeks of chemotherapy: а, б — frontal views; в — sagittal view. There was a slight decrease in the size of the formations, an increase in the cystic component

Согласно принципам лечения билатеральной ОВ, 1-я операция проводится на менее пораженной почке. После 5 нед предоперационной ХТ выполнено оперативное вмешательство: верхне-поперечная лапаротомия слева, резекция верхнего полюса левой почки с опухолью, парааортальная лимфаденэктомия. Интраоперационно: левая почка размером $10,0 \times 6,0$ см (рис. 3); из верхнего полюса исходила опухоль округлой формы размером $5,0 \times 5,0$ см, плотно-эластичной консистенции, солидного строения, в капсуле, белесоватого цвета. Определялись единичные латеральные парааортальные лимфатические узлы размером до $0,3 \times 0,3$ см. Произведена резекция с отступом проксимальнее на 1 см от демаркационной линии — опухоль удалена. Гистологическая картина соответствует диффузному гиперпластическому перилобарному НБМ. Через 14 дней после операции выполнена реносцинтиграфия, подтверждено сохранение функции обеих почек

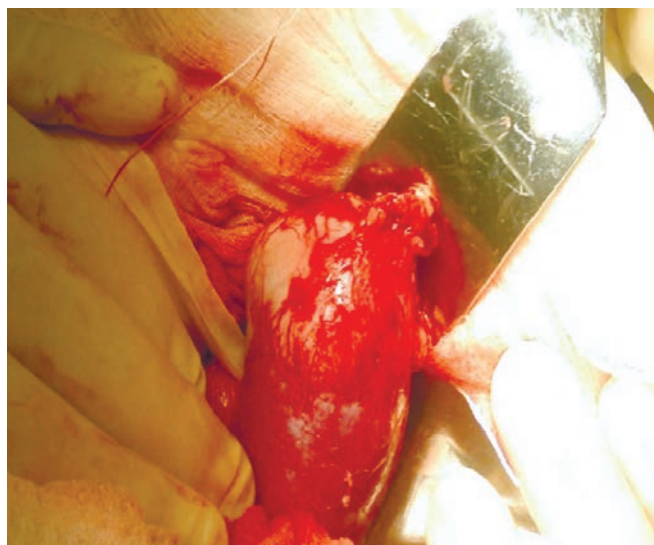


Рис. 3. Фотография, сделанная во время 1-го оперативного вмешательства: левая почка (перед резекцией) размером 10×6 см; в верхнем полюсе — опухоль округлой формы размером 5×5 см, плотно-эластичной консистенции, солидного строения, в капсуле, белесоватого цвета

Fig. 3. Photo taken during the 1st surgical intervention: the left kidney (before resection) measuring 10×6 cm; in the upper pole — a tumor of a round shape measuring 5×5 cm, densely elastic consistency, solid structure, in a capsule, whitish

после 1-й операции с учетом планирующегося 2-го этапа хирургического лечения. Затем введен винкристин. Через 3 нед проведен 2-й этап оперативного лечения — верхне-поперечная лапаротомия справа, удаление опухоли правой почки (нефруретерэктомия), паракавальная лимфаденэктомия. Интраоперационно (рис 4): правая почка была расположена типично, размером $10,0 \times 5,0$ см, в области нижнего полюса и по задней поверхности поч-



Рис. 4. Фотография, сделанная во время 2-го оперативного вмешательства: правая почка (после нефруретерэктомии), размером 10×5 см, в области нижнего полюса и по задней поверхности почки — множественные очаги, размерами от 0,5 до 2 см в диаметре, по всей поверхности их насчитывалось 5, белесоватого цвета, плотной консистенции, не деформирующие контур

Fig. 4. Photo taken during the 2nd surgical intervention: the right kidney (after nephrueterectomy), 10×5 cm in size, in the region of the lower pole and on the posterior surface of the kidney — multiple foci, 0.5 to 2 cm in diameter, on the entire surface of them there were 5, whitish color, dense consistency, not deforming the contour

ки — множественные очаги, размерами от 0,5 до 2,0 см в диаметре, белесоватого цвета, плотной консистенции, располагавшиеся в паренхиме почки, не деформирующие контур. Принимая во внимание множественное поражение правой почки, в том числе очаги, не визуализирующиеся при УЗИ и КТ, а также учитывая адекватную функцию левой почки, правую почку было решено удалить. При морфологическом исследовании правой почки диагностирован диффузный НБМ без признаков индуцированного посттерапевтического патоморфоза. В течение года пациентка с билатеральным диффузным гиперпластическим перилобарным НБМ и после нефруретерэктомии справа и резекции левой почки получала винкристин и дактиномицин (ветвь для НБМ протокола SIOP WT 2001). Для оценки состояния левой почки в дальнейшем использовались УЗИ и МРТ (рис. 5). В настоящее время период наблюдения превысил 7 лет, сохраняется ремиссия, функция левой почки не нарушена.

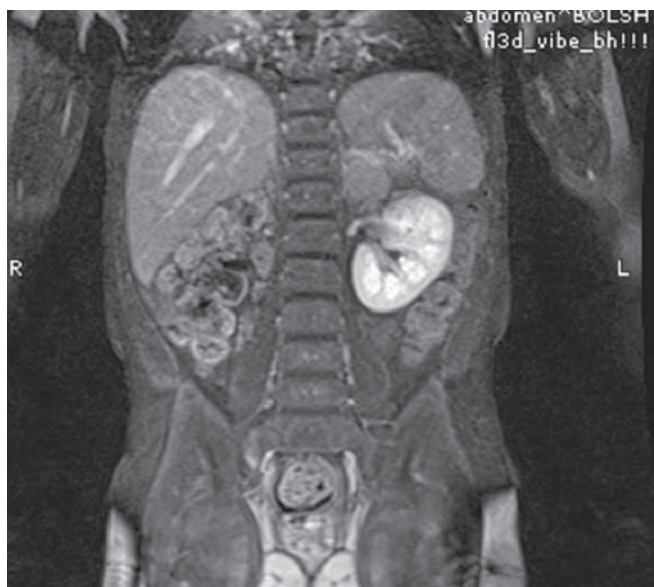


Рис. 5. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства после окончания лечения

Fig. 5. MRI of the abdominal and retroperitoneal organs after the end of treatment

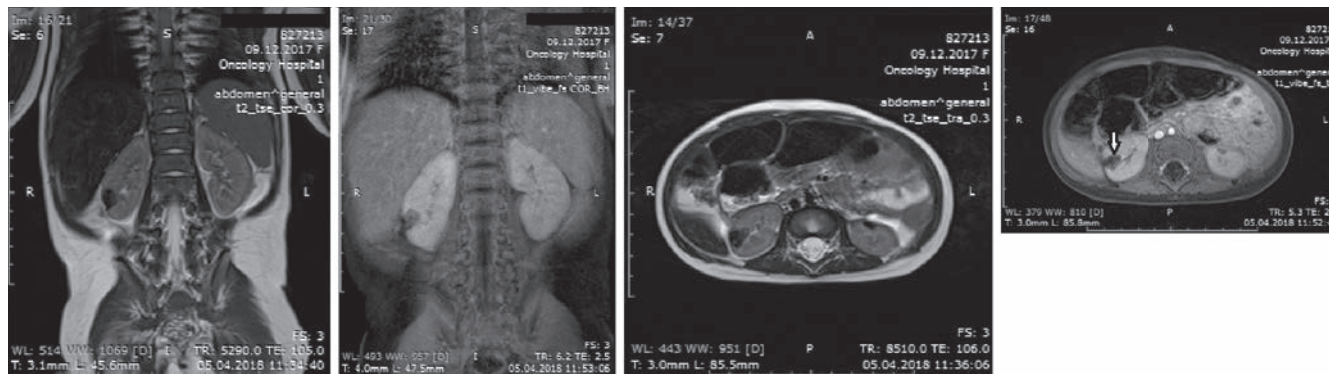


Рис. 7. МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства через 7 нед предоперационной ХТ: подтвержден очень хороший ответ на лечение, значительное уменьшение образований с обеих сторон

Fig. 7. MRI of the abdominal cavity and retroperitoneal space after 7 weeks of preoperative chemotherapy: a very good response to treatment was confirmed, a significant reduction in masses on both sides

Клинический случай № 2

Во 2-м представляемом нами случае билатеральное поражение почек выявлено у девочки 2 месяцев при УЗИ во время планового обследования, и также было бессимптомным. Ребенок был госпитализирован в стационар общего профиля, в возрасте 2 месяцев 11 дней выполнена КТ (рис. 6) с КВ. При исследовании в нижнем полюсе правой почки визуализировалась опухоль размерами $2,9 \times 3,6 \times 3,5$ см, выходящая за контур почки и деформирующая ее; отмечено незначительное накопление КВ. Образование левой почки размерами $1,9 \times 1,8 \times 1,8$ см так же располагалось в нижнем полюсе. Учитывая двусторонний характер поражения, возраст, вес < 5 кг, проводилась предоперационная ХТ, с редуцицией дозы винкристина и исключением дактиномицина, согласно рекомендациям протокола UMBRELLA Protocol SIOP — RTSG 2016. При МРТ через 7 нед предоперационной ХТ подтвержден очень хороший ответ на лечение, значительное уменьшение образований в обеих почках (рис. 7). На 10-й неделе лечения выполнена резекция левой почки. Гистологическая картина радикально удаленного образования левой почки соответствовала очагу ПЛНО нефрогенной стромы с терапевтически индуцированными изменениями. На 8-й день после операции введен винкристин. Через 3 нед выполнено повторное хирургическое

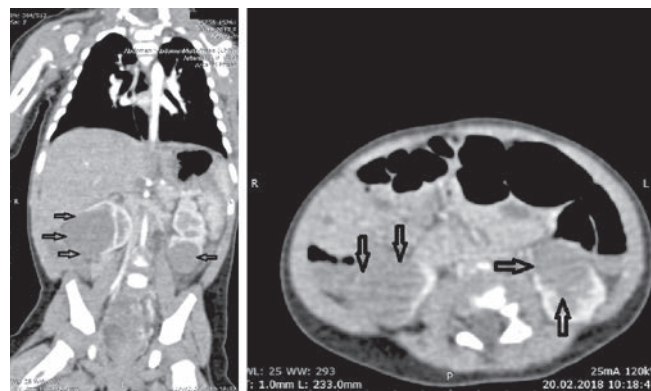


Рис. 6. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства перед лечением. Фронтальная и аксиальная проекции: в нижних полюсах обеих почек — объемные образования

Fig. 6. CT scan of the abdomen and retroperitoneal space before treatment. Frontal and axial projections: in the lower poles of both kidneys — masses

вмешательство, резекция правой почки с опухолью. Морфолог диагностировал нефробластому, тотально некротизированный тип, локальную стадию I. В дальнейшем пациентка получала послеоперационную ХТ ежемесячно, ветвь для лечения НБМ (общая длительность терапии составила 1 год), так как ОВ I стадии из группы низкого гистологического риска не требует длительного лечения. Наблюдение за пациенткой продолжено, длительность ремиссии составляет 28 мес, развитие девочки соответствует возрасту, функция почек не нарушена.

Выводы

Форма, характер и размер очагов не всегда позволяют дифференцировать нефробластому от НО/НБМ, кроме того, возможна их комбинация (как

в представленном нами клиническом случае № 2). В связи со схожестью цитологической картины ОВ и персистирующей нефрогенной бласты цитологическое исследование не может быть рекомендовано для дифференциальной диагностики. Наличие верифицированного НБМ одной почки не позволяет исключить ОВ с другой стороны при наличии двустороннего поражения. Окончательная диагностика возможна только после резекции очага и морфологического исследования. Совокупность клинических данных, характерной картины МРТ и/или КТ, ответ на ХТ в ряде случаев позволяют предположить характер процесса. Нельзя забывать, что пациенты с НО/НБМ требуют более длительного динамического наблюдения после достижения ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beckwith J.B., Kiviat N.B., Bonadio J.F. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990;10(1-2):1-36. <https://doi.org/10.3109/15513819009067094>.
2. Beckwith J.B. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998;79:268-73. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19981002)79:4%3C268::aid-ajmg7%3E3.0.co;2-i.
3. Beckwith J.B. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(3):158-68. doi: 10.1002/mpo.2950210303.
4. Breslow N.E., Beckwith J.B., Perlman E.J., Reeve A.E. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:260-7. doi: 10.1002/pbc.20891.
5. Fukuzawa R., Reeve A.E. Molecular pathology and epidemiology of nephrogenic rests and Wilms tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(9):589-94. doi: 10.1097/01.mph.0000212981.67114.
6. Perlman E.J., Faria P., Soares A., Hoffer F., Sredni S., Ritchey M., Shamberger R.C., Green D., Beckwith J.B. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: long term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;26:203-21. doi: 10.1002/pbc.20386.
7. Heller M.T., Haarer K.A., Thomas E., Thaete F.L. Neoplastic and proliferative disorders of the perinephric space. *Clin Rad* 2012;67:e31-41. doi: 10.1016/j.crad.2012.03.015.
8. Vujanec G.M., Apps J.R., Moroz V., Ceroni F., Williams R.D., Sebire N.J., Pritchard-Jones K. Nephrogenic rests in Wilms tumors treated with preoperative chemotherapy: The UK SIOP Wilms Tumor 2001 Trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26547. doi: 10.1002/pbc.26547.
9. Качанов Д.Ю., Митрофанова А.М., Щербakov А.П., Шаманская Т.В., Меркулов Н.Н., Терешенко Г.В., Варфоломеева С.Р. Перилобарные остатки нефрогенной стромы гиперпластического типа левой почки: трудности дифференциальной диагностики с нефробластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(1):67-9. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-67-69. [Kachanov D.Yu., Mitrofanova A.M., Shcherbakov A.P., Shamanskaya T.V., Merkulov N.N., Tereshchenko G.V., Varfolomeeva S.R. Hyperplastic perilobar nephrogenic rests of the left kidney: the difficulty of differential diagnosis. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(1):67-9. (In Russ.)].
10. Kim S.H. *Radiology Illustrated Uroradiology*, 2012. P. 342. doi: 10.1007/978-3-642-05322-1.
11. Grattan-Smith J.D. Nephroblastomatosis: imaging challenges. *Pediatr Radiol* 2011;41(Suppl 1):198. doi: 10.1007/s00247-011-1997-3.
12. Lowe L.H., Isuani B.H., Heller R.M., Stein S.M., Johnson J.E., Navarro O.M., Hernanz-Schulman M. Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics* 2000;20(6):1585-603. doi: 10.1148/radiographics.20.6.g00nv051585.
13. Coppes M.J., Arnold M., Beckwith J.B., Ritchey M.L., D'Angio G.J., Green D.M., Breslow N.E. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development. *Cancer* 1999;85:1616-25. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1616::aid-cnrc26>3.0.co;2-4.
14. Ortiz M.V., Fernandez-Ledon S., Ramaswamy K., Shukla N.N., Kobos R., Heaton T.E., LaQuaglia M.P. Maintenance chemotherapy to reduce the risk of a metachronous Wilms tumor in children with bilateral nephroblastomatosis. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27500. doi: 10.1002/pbc.27500.

Статья поступила в редакцию: 14.10.2019. Принята в печать: 27.07.2020.

Article was received by the editorial staff: 14.10.2019. Accepted for publication: 27.07.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-125-131>

Атипичная презентация метастатических очагов у пациентов с 4S стадией нейробластомы группы наблюдения: описание клинического случая

Л.А. Смирнова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербаков, Д.Г. Ахаладзе, М.В. Телешова, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Лилия Андреевна Смирнова Liliya.smirnova94@mail.ru

Для самой частой экстракраниальной солидной злокачественной опухоли детского возраста — нейробластомы (НБ) характерно наличие 2 метастатических форм (4 и 4S стадии). При 4S стадии отмечается метастазирование в печень, кожу и минимальное поражение костного мозга (КМ). Определенные редкие для НБ локализации метастазов (плевры, яички и др.) могут не ухудшать прогноз у детей первого года жизни при отсутствии выраженного метастатического поражения КМ и костей скелета. В статье представлено описание клинического случая забрюшинной НБ с атипичным метастазированием в плевру у ребенка первых месяцев жизни с благоприятным исходом при проведении минимального объема химиотерапии.

Ключевые слова: нейробластома, 4S стадия, дети, группа наблюдения, метастазы, компьютерная томография, сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином

Для цитирования: Смирнова Л.А., Качанов Д.Ю., Щербаков А.П., Ахаладзе Д.Г., Телешова М.В., Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В. Атипичная презентация метастатических очагов у пациентов с 4S стадией нейробластомы группы наблюдения: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):125–31.

Atypical presentation of metastatic disease in patients with stage 4S neuroblastoma of the observation group: description of the clinical case

L.A. Smirnova, D.Yu. Kachanov, A.P. Shcherbakov, D.G. Akhaladze, M.V. Teleshova, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya

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

The most common extracranial solid malignant tumor of childhood — neuroblastoma (NB) is characterized by the presence of two metastatic forms (stages 4 and 4S). Stage 4S is described to have metastatic spread to the liver, skin, and minimal bone marrow invasion. Certain rare localisations of NB metastases (pleura, testicles, and others) may not worsen the prognosis in children of the first year of life in the absence of severe bone marrow invasion and metastases to the skeletal bones. The article describes a clinical case of retroperitoneal NB with atypical metastasis to the pleura in a child of the first months of life with a favorable outcome with a minimum amount of chemotherapy.

Key words: neuroblastoma, children, stage 4S, observation group, metastases, computed tomography, scintigraphy with ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine

For citation: Smirnova L.A., Kachanov D.Yu., Shcherbakov A.P., Akhaladze D.G., Teleshova M.V., Likar Yu.N., Shamanskaya T.V. Atypical presentation of metastatic disease in patients with stage 4S neuroblastoma of the observation group: description of the clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):125–31.

Информация об авторах

Л.А. Смирнова: врач-ординатор по специальности «детская онкология» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

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

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

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

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>

Information about the authors

L.A. Smirnova: Resident in the Specialty “Children’s Oncology” of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

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@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

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

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

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

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yuri.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

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>

Вклад авторов

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

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

А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь: предоставление данных визуализации и их описание

Д.Г. Ахаладзе: хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая

М.В. Телешова: описание клинического случая

Authors' contributions

L.A. Smirnova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya: selection of publication topics, design of the article, analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing

A.P. Shcherbakov, Yu.N. Likar: submitting imaging data and the description

D.G. Akhaladze: surgical support of patients, clinical case description

M.V. Teleshova: clinical case description

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) — самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, развивающаяся в процессе эмбриогенеза из клеток нервного гребня [1]. НБ составляет около 7–8 % всех злокачественных новообразований в детской популяции. Пик заболеваемости НБ приходится на детей первого года жизни. Для НБ характерны 2 метастатические формы заболевания — стадии 4 и 4S, характеризующиеся различной локализацией метастазов, тактикой ведения пациентов и прогнозом.

Примерно у 80 % больных встречается метастазирование в костный мозг (КМ) и кости. Метастазирование в печень и кожу больше характерно для детей первого года жизни и 4S стадии. Метастатическое распространение в легкие, плевру и центральную нервную систему наблюдается крайне редко и выявляется у 5 % пациентов.

Для классической 4S стадии характерно метастазирование в печень, подкожно-жировую клетчатку и минимальное поражение КМ (при наличии не более 10 % опухолевых клеток от числа ядросодержащих клеток) [2].

В ряде случаев у детей первого года жизни возникают сложности в интерпретации локализации метастазов и определении стадии заболевания. При этом отмечено, что определенные локализации метастазов

у этой группы пациентов не ухудшают онкологический прогноз, в связи с чем больные могут получать менее интенсивную терапию.

В статье представлено описание клинического случая с атипичной локализацией метастазов при 4S стадии НБ.

Клинический случай

В возрасте 1 месяца при плановом проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) у девочки обнаружено образование в проекции правого надпочечника. При физикальном осмотре выявлены увеличение размеров живота в объеме, а также уплотнения в подошвенной области правой стопы.

По месту жительства амбулаторно было выполнено дообследование в объеме мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП и органов грудной клетки (ОГК), по данным которых в забрюшинном пространстве справа определялось массивное образование размерами $4,6 \times 6,2 \times 5,8$ см (объемом до 86 см^3), неоднородное по своей структуре за счет наличия гиперденсивных компонентов, вероятнее всего — кальцинатов, неравномерно накапливающее контрастный препарат, расположенное в проекции правого надпочечника, не выходящее за срединную линию живота. Также в проекции S2 правого легкого визуализировалось образование объемом до $0,5 \text{ см}^3$. Уровни онкомаркеров сыворотки крови составили: ней-

ронтспецифическая енолаза — 99 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), ферритин — 306 мкг/л (норма — 20–140 мкг/л), лактатдегидрогеназа — 333 Ед/л (норма < 451 Ед/л).

Пациентке амбулаторно была проведена сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ), по данным которой отмечалось активное накопление радиофармпрепарата (РФП) образованием забрюшинного пространства справа, что указывало на его нейрогенную природу. Патологического накопления РФП в других участках тела не выявлено (рис. 1).

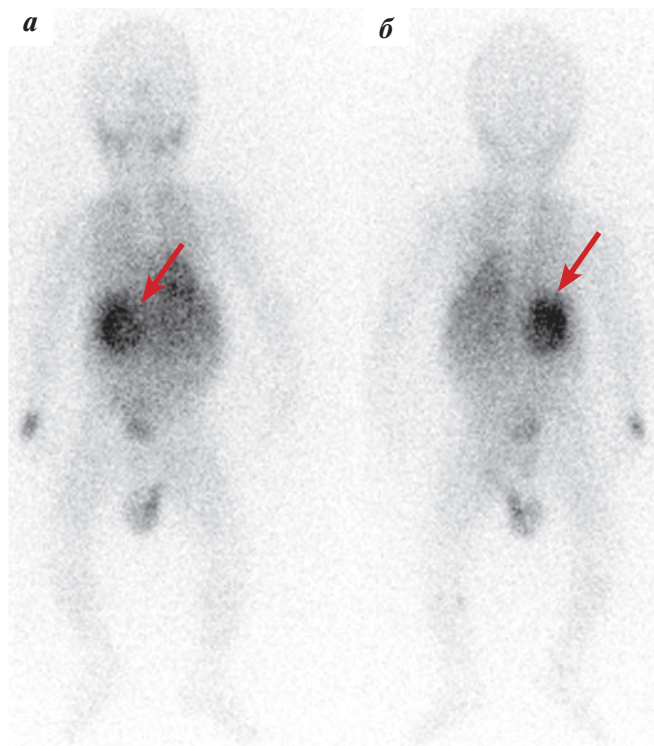


Рис. 1. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (инициальное исследование). Планные изображения. Определяется очаг патологического накопления ^{123}I -МЙБГ в области образования правого надпочечника (указан стрелками): а — вид спереди; б — вид сзади

Fig. 1. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG (initial study). Planar images. The focus of the pathological accumulation of ^{123}I -MIBG in the neoplasm of the right adrenal gland (indicated by arrows) is determined: а — front view; б — rear view

Для установления диагноза и тактики ведения ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

При поступлении общее состояние пациентки не было нарушено, при физикальном осмотре отмечался увеличенный в объеме живот и наличие подкожных уплотнений в подошвенной области правой стопы.

Проведен пересмотр МСКТ ОБП с оценкой факторов риска по данным визуализации (Image-Defined Risk Factors, IDRF), отмечалось образование, исходящее из правого надпочечника, при этом выявлены следующие IDRF: инфильтрация ворот печени, вовлечение брюшного отдела аорты более чем на 50 %, инвазия в правую почечную ножку (рис. 2а). Также по данным МСКТ ОГК в проекции S2 правого легкого определялось образование размерами 1,1 × 0,7 × 1,3 см (объем — 0,5 см³), расположенное субплеврально, с четкими ровными контурами, накапливающее контрастный препарат (рис. 3а).

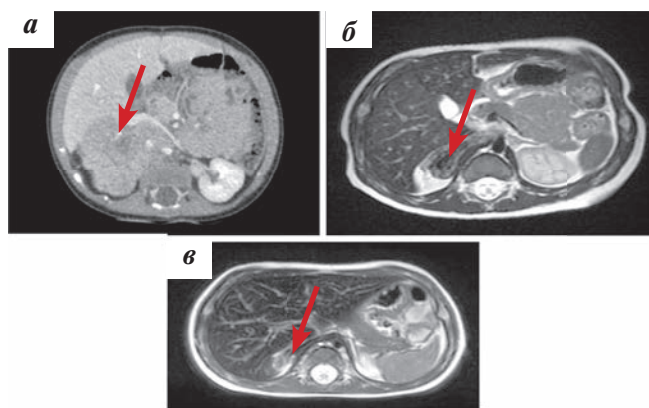


Рис. 2. Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии ОБП с контрастным усилением: а (инициальное исследование, КТ) — в правом надпочечнике определяется массивное, неоднородное по своей структуре за счет многочисленных кальцинатов образование (объем — 86 см³), представленное конгломератом опухолевой массы и патологически измененными лимфатическими узлами (ЛУ) с четкими, ровными контурами, активно накапливающее РФП; б (МРТ) — сокращение образования на 53 % (объем — 40,5 см³) после 2 курсов ПХТ; в (МРТ) — после 3 мес наблюдения выявлено сокращение образования на 89 % (объем — 9,5 см³) от инициального исследования

Fig. 2. Computer (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) tomography of OBP with contrast enhancement: а (initial study, CT) — in the right adrenal gland, a massive, heterogeneous structure due to numerous calcifications is determined (volume — 86 cm³), presented a conglomerate of tumor mass and pathologically altered lymph nodes with clear, even contours, actively accumulating a radiopharmaceutical; б (MRI) — reduction of neoplasm by 53 % (volume — 40.5 cm³) after 2 courses of chemotherapy; в (MRI) — after 3 months of follow-up, a 89 % reduction in neoplasm was revealed (volume — 9.5 cm³) from the initial study

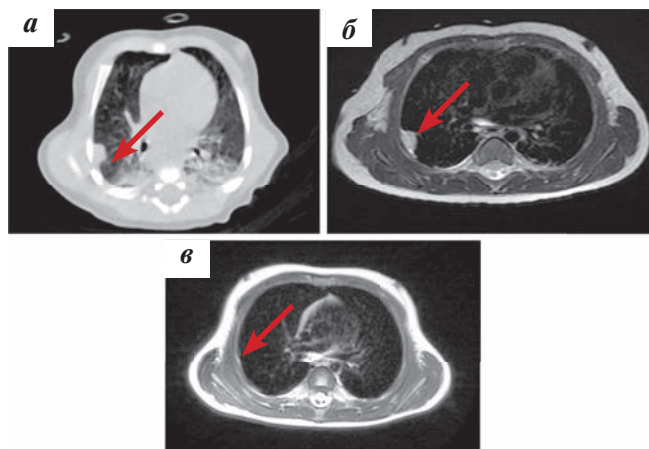


Рис. 3. МСКТ и МРТ ОГК с контрастным усилением (стрелкой обозначен метастатический очаг): а (инициальное исследование, КТ) — в проекции S2 правого легкого определяется образование размерами 1,1 × 0,7 × 1,3 см (объем — 0,5 см³), расположенное субплеврально, с четкими ровными контурами, накапливающее контрастный препарат; б (МРТ после 2 курсов ПХТ) — на уровне 4–5-го ребер по костальной плевре отмечается образование округлой формы, лежащее на плевре, без динамики от предыдущего исследования; в (МРТ после 3 мес наблюдения) — сокращение образования на 97 % (объем — 0,03 см³) от инициального исследования

Fig. 3. MSCT and MRI of the chest organs with contrast enhancement (the arrow indicates the metastatic focus): а (initial study, CT) — in the projection S2 of the right lung, the formation is determined by the dimensions 1.1 × 0.7 × 1.3 cm (volume — 0.5 cm³), located subpleurally, with clear even contours, accumulating a contrast preparation; б (MRI after 2 courses of chemotherapy) — at the level of the 4–5th ribs along the costal pleura, a neoplasm of a round shape lying on the pleura is noted, without dynamics from the previous study; в (MRI after 3 months of observation) — a reduction in neoplasm by 97 % (volume — 0.03 cm³) from the initial study

В целях определения органопринадлежности очага в проекции правого легкого было выполнено УЗИ плевральной полости, по данным которого определялся мягкотканый очаг размерами 15×8 мм, расположенный на поверхности S2 правого легкого.

Пациентка была обсуждена с участием врачей-детских онкологов и рентгенологов, сделан вывод о том, что метастатический очаг локализуется в плевре.

Учитывая высокие хирургические риски в случае попытки радикального удаления образования, ввиду множественных факторов риска по данным визуализации (IDRF F1, F3, F4), ребенку было проведено оперативное вмешательство в объеме биопсии опухоли правого надпочечника и удаления мягкотканного образования подошвенной области правой стопы. Гистологическое исследование выполнено в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, по данным которого в ткани опухоли надпочечника и мягкотканного компонента стопы справа выявлена низкодифференцированная НБ с низким индексом митоза-кариорексиса. Таким образом, гистологически подтверждено метастатическое поражение кожи.

Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* не показало наличия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, таких как амплификация гена MYCN, делеция 1p и делеция 11q.

По результатам костномозговой пункции данных за поражение КМ не выявлено.

Таким образом, на основании полученных данных обследования ребенку был поставлен окончательный диагноз: НБ правого надпочечника, 4S стадия по Международной системе оценки распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), MS стадия по Международной системе стадирования при НБ, основанной на анализе факторов риска при визуализации (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS) (метастатическое поражение плевры, кожи). Ребенок стратифицирован в группу наблюдения в рамках модифицированного протокола NB-2004, принимая во внимание благоприятный молекулярно-генетический профиль опухоли и отсутствие амплификации гена MYCN.

Учитывая большие размеры, компрессионное воздействие опухоли на окружающие органы, данное состояние расценено как жизнеугрожающее (ЖУС). В целях купирования ЖУС принято решение о проведении специфической терапии по схеме N4 модифицированного протокола NB-2004 в рамках группы наблюдения (винкристин, доксорубицин, циклофосфамид).

По результатам КТ после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ) отмечена положительная динамика в виде сокращения опухоли на 53 %, образование плевры справа значительно не уменьшилось.

Было решено продолжить проведение ПХТ по прежней схеме (курс N4). По данным контрольного обследования в объеме МРТ ОБП и ОГК после 2-го курса N4 отмечалась положительная динамика в виде сокращения размеров опухоли правого надпочечника (см. рис. 2б).

Однако, учитывая отсутствие динамики со стороны очага в плевральной полости, в целях определения дальнейшей тактики ведения пациентки была обсуждена в рамках заочной консультации с соруководителями Немецкой группы по изучению НБ профессором Т. Simon и В. Hero (Университетская клиника, Кельн, Германия). Данное состояние расценено как 4S стадия с атипичным метастазированием, было рекомендовано оставить больную под тщательным динамическим наблюдением.

Поскольку, несмотря на значительное сокращение размеров опухоли правого надпочечника, сохранялись факторы риска по данным визуализации, включая вовлечение магистральных сосудов, от оперативного вмешательства на первичном очаге решено воздержаться со строгим соблюдением сроков предписанных контрольных визуализационных исследований.

По данным контрольной МРТ ОБП и ОГК через 3 мес динамического наблюдения отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема опухоли правого надпочечника на 89 % и уменьшения образования в плевре справа на 97 % (см. рис. 3в).

Таким образом, учитывая положительную динамику, продолжено динамическое наблюдение в рамках рекомендации модифицированного протокола NB-2004.

В настоящий момент длительность наблюдения составляет 12 мес.

Обсуждение

В отличие от других видов эмбриональных опухолей у детей, при которых наличие отдаленных метастазов ассоциировано с плохим прогнозом [3], при НБ существует уникальная метастатическая форма заболевания — 4S стадия, для которой характерен благоприятный прогноз [4]. Данная диссеминированная форма НБ (4S/MS стадии) характерна только для детей раннего возраста (< 12 месяцев по критериям INSS и < 18 месяцев — по INRGSS) [5].

В начале XX века были описаны 2 типа диссеминированной НБ, характеризующиеся различным биологическим поведением: «синдром Пеппера» (1901 г.), для которого типичным было массивное метастатическое поражение печени, что, в свою очередь, клинически приводило к выраженной гепатомегалии [6], и «тип Хатчинсона» (1907 г.), характеризующийся метастатическим поражением костей [7]. Особенность «синдрома Пеппера» заключалась в частой регрессии опухоли без какого-либо лечения или после проведения минимальной цитотоксической терапии. В 1970-х годах А. Эванс была разработана система стадирования для НБ и «синдром Пеппера», включающий наличие локализованной первичной опухоли и метастазы, ограниченные КМ, печенью и кожей, стал определяться как 4S стадия. Все остальные метастатические формы НБ были отнесены к 4-й стадии [8, 9].

В последующем критерии установления 4S стадии были расширены и, согласно INSS, включают возраст пациента (0–12 месяцев), наличие локализованной

первичной опухоли (соответствующей критериям 1-й и 2-й стадии по INSS), не пересекающей срединную линию тела, с метастазами, ограниченными печенью, кожей и КМ (при наличии не более 10 % опухолевых клеток от числа ядросодержащих клеток и отсутствии поражения костей и КМ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ) [10].

Следует отметить, что в настоящее время в рамках новой системы оценки распространенности процесса при НБ INRGSS, основанной на анализе факторов риска по данным визуализации, выделена MS стадия заболевания [5]. Она в целом соответствует 4S стадии за исключением 2 важных дополнений: возрастной порог повышен до 18 месяцев, первичная опухоль может пересекать среднюю линию и характеризоваться местно-инвазивным ростом.

Тактикой ведения пациентов с 4S/MS (в дальнейшем в тексте статьи будет обозначаться 4S) стадиями без амплификации гена *MYCN* является динамическое наблюдение при отсутствии ЖУС, обусловленных основным заболеванием. Данный подход к таким больным обусловлен способностью опухоли при 4S стадии к спонтанной регрессии, что ассоциировано с благоприятным прогнозом.

Пациенты с 4-й стадией НБ могут быть отнесены в зависимости от возраста на момент постановки диагноза и статуса гена *MYCN* к группе промежуточного или высокого риска. В отличие от 4S, для 4-й стадии НБ характерно поражение костных структур, КМ (более 10 % от числа ядросодержащих клеток), отдаленных ЛУ, центральной нервной системы, легких и других органов. Однако, несмотря на четкие критерии, разделяющие 4S и 4-ю стадии, в клинической практике детского онколога возникают трудности при определении стадии у младенцев с метастатической НБ.

Выбор тактики ведения пациента требует полного обследования для определения степени распространенности процесса, а также оценки стадии заболевания. Методы визуализации, используемые для диагностики НБ, включают УЗИ, КТ и МРТ. В настоящий момент высокочувствительным и специфичным методом диагностики НБ является сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. Наличие любого отдаленного очага патологического накопления РФП должно рассматриваться как метастатическое поражение. Проведение данного метода обследования является обязательным для правильной оценки распространенности процесса.

В описанном выше клиническом случае при анализе КТ ОГК в проекции S2 правого легкого определялось достаточно массивное образование, расположенное субплеврально, с четкими ровными контурами, накапливающее контрастный препарат (см. рис. 2). Однако описание локализации образования (в паренхиме легкого/в плевральной полости) вызвало затруднения. Только благодаря комплексному подходу к обследованию, проведению УЗИ плевральных полостей и МРТ ОГК удалось определить органопринадлежность очага (плевры).

Локализация метастазов при НБ может быть разнообразной. При НБ чаще всего характерно метастазирование в печень, КМ, кости, орбиту, кожу и отдаленные ЛУ. Реже встречается внутрочерепное поражение [9]. Метастазы также могут быть обнаружены в плевральной полости, легких, а также в мышцах, яичке, паратестикулярных тканях и интраокулярно [9, 11, 12]. Такое распространение метастазов считается атипичным для НБ и наблюдается крайне редко, составляя порядка 5 % всех пациентов [9]. Метастатическое распространение в легкие более характерно для других злокачественных опухолей детского возраста. Так, при нефробластоме метастатическое поражение легких встречается более чем в 50 % случаев, при остеосаркоме — в 75 %, при саркоме Юинга — в 70–80 % наблюдений от числа пациентов с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза [13–15].

Немецкой группой (T. Simon et al.) была опубликована статья [11], в которой проанализированы данные 317 пациентов с НБ, проведено сравнение распространения метастатических участков в зависимости от стадии НБ (4S либо 4-я) и прогноза. Чаще всего метастазы в печени встречались у детей с 4S стадией (80 %), а поражение КМ чаще наблюдалось у больных с 4-й стадией (81 %). Удельный вес пациентов с атипичными метастазами при 4S и 4-й стадиях составил 9 % и 3 % соответственно. Метастазы в костях скелета, отдаленных ЛУ и внутрочерепное метастазирование наблюдались только у детей с 4-й стадией и составили 66 %, 18 % и 17 % соответственно.

В данном исследовании атипичная локализация метастазов была обнаружена у пациентов с 4-й стадией в основном в сочетании с обширным метастатическим распространением с инфильтрацией КМ более 10 % и/или метастазами в кости.

По мнению экспертов немецкой группы, атипичные метастазы у пациентов с 4-й стадией являлись признаком высокой опухолевой нагрузки, тогда как атипичные метастазы у пациентов с 4S стадией, как и у описанной нами пациентки, представляли собой лишь дополнительную локализацию опухоли.

Также данной группой ученых была опубликована еще одна научная работа [11], в которой описана группа пациентов с метастазированием в яички и мошонку при НБ (проанализировано 15 случаев). Согласно критериям INSS [10], все эти дети должны были стратифицироваться в 4-ю стадию, однако 4 больным, учитывая инфильтрацию КМ менее 10 % и отсутствие других отдаленных метастазов, была поставлена 4S стадия. Был сделан вывод о том, что само по себе данное метастазирование не влияло на исход заболевания. Ранний возраст на момент постановки диагноза способствовал лучшему прогнозу у этих пациентов. Прогноз закономерно оказался более благоприятным для детей раннего возраста (до 12 месяцев) в отличие от детей старшего года.

Проанализировав группу пациентов с НБ с метастатическим поражением, включающим атипичное метастазирование, было показано, что значимым фактором для стратификации пациентов между 4S и 4-й стадиями является степень инфильтрации КМ. Пациенты, не имеющие метастатического поражения КМ или имеющие его минимальную инфильтрацию (менее 10 %), имели хороший прогноз, тогда как больные с массивной инфильтрацией КМ (более 10 %) характеризовались неблагоприятным прогнозом [9].

Таким образом, T. Simon et al. (2000 г.) показали, что у детей первого года жизни с 4-й и 4S стадиями степень инфильтрации КМ имела статистически значимое влияние на прогноз, однако атипичные зоны метастазирования (плевра, яички и др.) не влияли на отдаленные результаты [9]. Некоторые локализации метастатических очагов у детей первого года жизни, не укладывающаяся в классические критерии 4S стадии, могут не требовать интенсификации терапии и при этом возможно достижение удовлетворительных показателей выживаемости. В частности, описана возможность спонтанной регрессии у пациентов первого года жизни с метастазами в мышцы [12].

По мнению зарубежных экспертов, больные, имеющие атипичные метастазы, но проявляющие черты, характерные для 4S стадии, при условии благоприятного молекулярно-генетического профиля опухоли не всегда должны стратифицироваться в 4-ю стадию и получать интенсивную ПХТ. В международной литературе обсуждается вопрос о пересмотре критериев стадии 4S (расширение этих критериев с выделением

«атипичной формы» НБ 4S стадии) с необходимостью анализа на большем числе пациентов [9].

Выводы

Таким образом, наличие атипично локализованных метастазов у пациентов первого года жизни при отсутствии МЙБГ-положительных очагов в КМ и костях не во всех случаях ухудшает прогноз заболевания.

В настоящее время необходим пересмотр критериев 4S стадии НБ с выделением ее «атипичной формы».

Выявление атипичных метастазов требует обязательного референса визуализации и коллегиального мультидисциплинарного обсуждения на уровне национальных центров для принятия решения о тактике ведения данных больных.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность соручиводителям Немецкой группы по изучению НБ и сотрудникам Университетской клиники г. Кельна (Германия) профессору T. Simon и доктору B. Hero за многолетнее плодотворное сотрудничество и консультативную помощь, направленную на выбор тактики ведения пациентки, описанной в статье.

Thanks

The authors express their deep gratitude to the co-heads of the German neuroblastoma research group and the staff of the University clinic of Cologne (Germany), Professor T. Simon and Dr. B. Hero for their long-term fruitful cooperation and advice aimed at choosing the management tactics described in the article of the patient.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Феоктистова Е.В., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Муфтахова Г.М., Талыпов С.Р., Варфоломеева С.Р. Гетерогенность 4S стадии нейробластомы: мультидисциплинарный взгляд. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(1):83–8. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Feoktistova E.V., Tereshchenko G.V., Likar Yu.N., Muftakhova G.M., Talypov S.R., Varfolomeeva S.R. Heterogeneity of neuroblastoma stage 4S: a multidisciplinary view. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(1):83–8. (In Russ.)].
2. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry R.P., Bernardi B.D., Evans A. E., Favrot M.C., Hedborg F., Kaneko M., Kemshead J., Lampert F., Lee R.J., Look A.T., Pearson A.D., Philip T., Roald B., Sawada T., Seeger R.C., Tsuchida Y., Voute P.A. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
3. Pritchard J., Hickman J.A. Why does stage 4s neuroblastoma regress spontaneously? Lancet 1994;344(8926):869–70. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92834-7.
4. van Noesel M.M., Hählen K., Hakvoort-Cammel F.G., Egeler R.M. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. Cancer 1997;80(5):834–43. PMID: 9307181.
5. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.J.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
6. Pepper W.A. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with report of a case. Am J Med Sci 1901;121(3):287.
7. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J., Yamashiro D.J., Cowles R.A. Neuroblastoma-remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison. Pediatr Radiol 2009;39(2):155–60. doi: 10.1007/s00247-008-1062-z.
8. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):9–19. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma stage 4S. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(2):9–19. (In Russ.)].
9. Hero B., Simon T., Horz S., Berthold F. Metastatic neuroblastoma in infancy: What does the pattern of metastases contribute to prognosis? Med Pediatr Oncol 2000;35:683–7. doi: 10.1002/1096-911x(20001201)35:6<683::aid-mpo43>3.0.co;2-f.
10. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. Klin Pädiatr 2017;229(3):147–67. doi:10.1055/s-0043-103086.
11. Simon T., Hero B., Berthold F. Testicular and paratesticular involvement by metastatic neuroblastoma. Cancer 2000;88(11):2636–41. doi: 10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2636::AID-CNCR28>3.0.CO;2-K.
12. Moser O., Scheurlen W., Leipold A., Dilloo D., Hero B. Muscle involvement in neuroblastoma with spontaneous regression. Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. 13–16 May 2014. Cologne, Germany. Abstr. POC024. Pp. 237–238.
13. Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvos A., Applewhite A., Sun M., LaQuaglia M. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J Clin Oncol 1993;11(3):449–53. doi: 10.1200/jco.1993.11.3.449.
14. Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г., Литвинов Д.В., Ускова Н.Г., Тихонова М.В., Грачев Н.С., Карачунский А.И. Метастатическое поражение легких при остеосаркоме. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(4):127–35. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135. [Zhilkin I.V., Akhaladze D.G., Litvinov D.V., Uskova N.G., Tikhonova M.V., Grachev N.S., Karachunskiy A.I. Metastatic lung disease in osteosarcoma. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(4):127–35. (In Russ.)].
15. Bosma S.E., Rueten-Budde A.J., Lancia C., Ranft A., Dirksen U., Krol A.D., Gelderblom H., van de Sande M., Dijkstra P., Fiocco M. Individual risk evaluation for local recurrence and distant metastasis in Ewing sarcoma: A multistate model for Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2019;66(11):e27943. doi: 10.1002/pbc.27943.

Статья поступила в редакцию: 23.04.2020. Принята в печать: 27.05.2020.
Article was received by the editorial staff: 23.04.2020. Accepted for publication: 27.05.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-132-137>

Клинический случай успешного применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания у новорожденного с сепсисом

И.Г. Труханова¹, Л.В. Кругова^{1,2}, Ю.Г. Кутырева^{1,3}¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 2»; Россия, 445020, Тольятти, ул. Баныкина, 8; ³ООО «Курорты Поволжья»; Россия, 443051, Самара, ул. Енисейская, 62Контактные данные: Инна Георгиевна Труханова innasmp@yandex.ru

В последнее время при проведении интенсивной терапии приобретенных коагулопатий у детей и новорожденных важное место занимают синтетические факторы свертывания крови, при этом все чаще используется рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови (rFVIIa). Он инициирует гемостаз в месте повреждения сосудов, формирует комплекс с тканевым фактором, обеспечивает максимальную активацию тромбоцитов. Образовавшийся комплекс стимулирует переход факторов свертывания крови IX и X в активную форму IXa и Xa, затем фактор Xa приводит к усилению синтеза тромбина и формированию стабильного фибринового сгустка. Изначально rFVIIa был разработан и применялся для лечения кровотечений и проведения хирургических операций у пациентов с наследственной или приобретенной гемофилией и высоким титром ингибитора к факторам свертывания VIII или IX. В настоящее время показания к его применению значительно расширяются, так как он является эффективным при интенсивной терапии других приобретенных коагулопатий, в том числе при возникновении коагулопатии, обусловленной сепсисом. В данной статье представлен клинический случай успешного применения rFVIIa у новорожденного с сепсисом и нарушениями гемокоагуляции. Описание каждого наблюдения имеет важное значение для накопления опыта и разработки дальнейших алгоритмов лечения новорожденных с сепсисом, сопровождающимся нарушениями гемокоагуляции, так как единая эффективная тактика ведения таких пациентов на сегодняшний день отсутствует.

Ключевые слова: сепсис, нарушение гемокоагуляции, рекомбинантный активированный VII фактор

Для цитирования: Труханова И.Г., Кругова Л.В., Кутырева Ю.Г. Клинический случай успешного применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания у новорожденного с сепсисом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):132–7.

A clinical case of the successful use of recombinant activated VII coagulation factor in a newborn with sepsis

I.G. Trukhanova¹, L.V. Krugova^{1,2}, Yu.G. Kutyreva^{1,3}¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ²Togliatti City Clinical Hospital № 2; 8 Banykina St., Togliatti, 445020, Russia; ³Volga Resorts; 62 Yeniseyskaya St., Samara, 443051, Russia

Recently, in the intensive care of acquired coagulopathies in children and newborns, synthetic coagulation factors have occupied an important place, with recombinant VII activated coagulation factor (rFVIIa) being used more often. It initiates hemostasis at the site of vascular damage, forms a complex with tissue factor, and ensures maximum platelet activation. The resulting complex stimulates the transition of blood coagulation factors IX and X to the active form IXa and Xa, then factor Xa leads to increased synthesis thrombin and the formation of a stable fibrin clot. Initially, rFVIIa was developed and used to treat bleeding and surgery in patients with hereditary or acquired hemophilia and a high titer of an inhibitor to coagulation factors VIII or IX. Currently, indications for its use have expanded significantly and it is effective in intensive therapy of other acquired coagulopathy, including the occurrence of coagulopathy due to sepsis. This article presents a clinical case of the successful use of rFVIIa in a newborn with sepsis and hemocoagulation disorders. The description of each case is important for the accumulation of experience and the development of further algorithms for the treatment of newborns with sepsis, accompanied by impaired hemocoagulation, since there is currently no single effective management strategy for such patients.

Key words: sepsis, impaired blood coagulation, recombinant activated factor VII

For citation: Trukhanova I.G., Krugova L.V., Kutyreva Yu.G. A clinical case of the successful use of recombinant activated VII coagulation factor in a newborn with sepsis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):132–7.

Информация об авторах

И.Г. Труханова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Минздрава Самарской области, e-mail: innasmp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>
Л.В. Кругова: к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, заведующая отделением анестезиологии и реанимации для беременных и рожениц ТГКБ № 2, e-mail: likrugova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0625-2172>
Ю.Г. Кутырева: к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, врач анестезиолог-реаниматолог, главный врач ООО «Курорты Поволжья», e-mail: jiul.kutyriova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6326-8878>

Information about the authors

I.G. Trukhanova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Chief External Expert of Emergency Medicine of the Ministry of Health of the Samara Region, e-mail: innasmp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

L.V. Krugova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Pregnant Women TGKB № 2, e-mail: likrugova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

Yu.G. Kutyreva: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Doctor of Anesthesiology and Intensive Care, Chief Physician of Volga Resorts LLC, e-mail: jiul.kutyriova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

Вклад авторов

И.Г. Труханова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, литературное редактирование, научное редактирование статьи, составление резюме

Л.В. Кругова, Ю.Г. Кутырева: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

I.G. Trukhanova: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, literary editing, scientific edition of the article, composing a resume

L.V. Krugova, Yu.G. Kutyreva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing a list of references

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

Согласно современным представлениям, сепсис — патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы. Неизбежными проявлениями генерализованной инфекции являются выраженные изменения в системе гемостаза [1]. Воспалительная гиперергическая реакция, возникающая у пациентов с сепсисом, зачастую приводит к изменению работы свертывающей, противосвертывающей и фибринолитических систем. Инициация работы свертывающей системы крови, которая представлена тромбоцитами и факторами свертывания крови в конечном итоге приводит к срыву компенсаторных возможностей и разбалансированному взаимодействию прокоагулянтов, антикоагулянтов и плазмينا [2].

Механизм развития этих изменений связан с выраженным повреждением эндотелия сосудов и гликокаликса. Именно поражение этих структур приводит к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при сепсисе [3]. Чем больше площадь пораженного эндотелия, тем более выражены гипокоагуляционные изменения, связанные с повышенным потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови. Интенсивная активация тромбоцитов при сепсисе и увеличение взаимодействия последних с эндотелием приводит к тромбоцитопении и коагулопатии. Выраженная коагулопатия потребления ведет к перерасходу факторов свертывания крови, что клинически проявляется повышенной кровоточивостью и гипокоагуляционными изменениями [4]. Кровотечение более вероятно, когда коагулопатия усугубляется сопутствующей тромбоцитопенией, нарушением синтетической функции печени, применением гепарина или экстракорпоральных методов лечения [5].

Традиционное общепринятое лечение коагулопатических кровотечений при сепсисе включает в себя переливание компонентов крови, таких как свежезамороженная плазма (СЗП), криопреципитат и концентрат тромбоцитов. Эта терапия не всегда эффективна и, как правило, имеет отсроченный эффект, наступающий через несколько часов [6]. Чем больше дефицит факторов свертывания крови, тем более выражены клинические проявления и отсрочен гемостатический эффект. В то же время введение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rFVIIa, эптакон альфа) обеспечивает эффект в течение нескольких минут. В составе комплексной гемостатической и заместительной терапии он способствует остановке кровотечения, благодаря его использованию потребность в переливании трансфузионных сред значительно снижается [6].

Целью настоящей публикации является описание клинического случая успешного применения rFVIIa у новорожденного с сепсисом.

Клинический случай

В родильном доме ГБУЗ СО «ТГКБ № 2» нами наблюдался **новорожденный К.** с ранним неонатальным сепсисом. Состояние ребенка осложнилось ДВС-синдромом, при котором потребовалось введение rFVIIa (Коагил-VII). Из анамнеза: мальчик родился от 2-й беременности, которая протекала на фоне анемии легкой степени, хронического пиелонефрита у матери. Во время наблюдения и ведения беременности регулярно проводились лабораторные исследования: реакция Вассермана, анализы на вирус иммунодефицита, вирусы гепатита В и С — отрицательные. Ультразвуковое исследование в III триместре беременности без особенностей. Самостоятельная родовая деятельность развилась на 41-й неделе беременности и осложнилась слабостью родовой деятельности. Учитывая отсут-

ствие эффекта от проводимого лечения, было решено выполнить экстренное кесарево сечение. Мальчик родился с признаками перенашивания, масса тела при рождении — 3960 г, рост — 55 см. Общее состояние при рождении тяжелое. Кожные покровы чистые, розовые, акроцианоз, периоральный цианоз. Дыхание спонтанное, ослабленное пузрильное по всем легочным полям, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхания — 60/мин, сатурация — 85 %. Оценка по шкале Апгар — 4 и 5 баллов. Оценка по шкале Даунса — 7 баллов, что свидетельствовало о тяжелой степени острого респираторного дистресс-синдрома. В родовом зале был проведен комплекс первичной реанимации с санацией мекония из трахеобронхиального дерева. Учитывая клинические проявления дыхательной недостаточности, был осуществлен перевод новорожденного в отделение реанимации, начато проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с параметрами: PIP — 25 см вод. ст., PEEP — 5 см вод. ст., частота дыхания — 60/мин, FiO₂ — 65 %. После перевода новорожденного на ИВЛ аускультативно выслушивалось жесткое дыхание с большим количеством влажных и крепитирующих хрипов, из трахеи санировалась гнойная мокрота. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась тахикардия, частота сердечных сокращений — 145/мин, тенденция к гипотонии — среднее артериальное давление — 48 мм рт. ст., симптом бледного пятна — 4 с. При пальпации живот мягкий, перистальтика вялая, печень пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги, селезенка на 0,5 см ниже реберной дуги. Мочеиспускание по уретральному катетеру, моча темно-желтого цвета, отмечалось снижение темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/ч. Новорожденному был выполнен комплекс срочных инструментальных и лабораторных методов исследования. По данным нейросонографии отмечалось нарушение мозгового кровотока и были выявлены эхо-признаки постгипоксических изменений в перивентрикулярных областях. По данным рентгенографии органов грудной клетки — признаки двусторонней бронхопневмонии (преимущественно правосторонней), кардиомиопатии (рис. 1). По данным рентгенографии органов брюшной полости — умеренный гиперпневматоз желудочно-кишечного тракта (рис. 2).

В общем анализе крови (ОАК) обращало на себя внимание наличие лейкоцитоза — $37 \times 10^{12}/л$, палочкоядерного сдвига влево — 14 %, появление миелоцитов — 1 %, метамиелоцитов — 5 % и токсической зернистости нейтрофилов. В биохимическом анализе отмечалось нарастание уровня билирубина — до 81,6 мкмоль/л, С-реактивного белка — до 6 мг/л, снижение фибриногена — 2,3 г/л, нарастание аспартатаминотрансферазы — 405 Ед, аланинаминотрансферазы — 269 Ед, щелочной фосфатазы — 377 Ед/л. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о грубом метаболическом ацидозе (pH — 7,32), гипокапнии (pCO₂ — 35 мм рт. ст.), нормоксемии (pO₂ — 60 мм рт. ст.). Данные гемостазиограммы свидетельствовали о выраженных гипокоагуляционных изменениях: активиро-

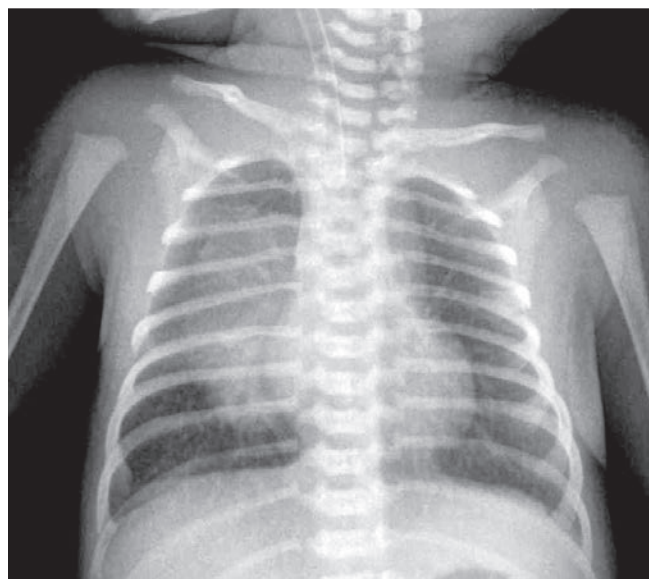


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки

Fig. 1. Radiography of the chest organs



Рис. 2. Рентгенография органов брюшной полости

Fig. 2. Radiography of the abdominal organs

ванное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 57,5 с; международное нормализованное отношение (МНО) — 1,4; протромбиновое время (ПВ) — 21 с; фибриноген — 2,3 г/л; тромбоциты — $127 \times 10^9/л$; D-димер — 1450 мкг/л. Учитывая клинические проявления, данные инструментальных и лабораторных методов исследования, начато проведение интенсивной терапии: продолжена ИВЛ, инфузионная терапия кристаллоидными растворами в режиме умеренной нормоволемии (25 мл/кг/сут), инотропная поддержка (адреналин — 0,1 мкг/кг/мин), дезэскалационная антибактериальная терапия (цефотаксим — 10 мкг/кг/сут), введение иммуноглобулина (пентаглобин — 5 мл/кг), гемостатическая терапия. В течение 3 ч от начала проведения интенсивной терапии состояние новорожденного прогрессивно ухудшалось, развились массивное легочное кровотечение и ДВС-синдром. Отмечалось длительное кровотечение

из мест инъекций, положительный симптом «щипка» и «жгута». Данные гемостазиограммы свидетельствовали о выраженных гипокоагуляционных изменениях и по шкале диагностики явного ДВС-синдрома соответствовали 6 баллам (табл. 1). Отмечалось снижение уровня фибриногена до 0,7 г/л, тромбоцитов до $85 \times 10^9/\text{л}$, увеличение МНО — до 1,5, АЧТВ — 78 с, ПВ — 32 с, D-димер — 1850 мкг/л. В ОАК обращал на себя внимание лейкоцитоз — $43 \times 10^{12}/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением юных форм, нейтрофильный индекс — 0,45, токсическая зернистость нейтрофилов.

Таблица 1. Шкала диагностики явного ДВС-синдрома

Table 1. Diagnostic scale for explicit disseminated intravascular coagulation

Параметр Parameter	Баллы Points
Количество тромбоцитов Platelet count	$> 100 \times 10^9/\text{л}$
	$50-100 \times 10^9/\text{л}$
	$< 50 \times 10^9/\text{л}$
Увеличение ПВ Increased prothrombin time	$< 3 \text{ с}$
	от 3 до 6 с from 3 to 6 s
	$> 6 \text{ с}$
Продукты деградации фибрина Fibrin degradation products	Нет увеличения No magnification
	Умеренное увеличение Moderate increase
	Значительное увеличение Significant increase
Фибриноген Fibrinogen	$> 1 \text{ г/л}$
	$< 1 \text{ г/л}$
Сумма > 5 баллов — явный ДВС-синдром Amount > 5 points — obvious disseminated intravascular coagulation	

На основании клинических данных, инструментальных и лабораторных методов исследования был поставлен диагноз: ранний неонатальный сепсис, двусторонняя бронхопневмония. Септический шок. ДВС-синдром. Легочное кровотечение. Аспирация меконием. Переносимость.

Таблица 2. Основные тесты экспресс-оценки состояния гемостаза в динамике

Table 2. The main tests of rapid assessment of the state of hemostasis in dynamics

Параметр Parameter	Норма при рождении Birth rate	Показатели новорожденного при рождении Newborn indicators at birth	Показатели новорожденного через 3 ч Indicators of the newborn after 3 hours	Показатели новорожденного через 6 ч Indicators of the newborn after 6 hours	Показатели новорожденного через 12 ч Indicators of the newborn after 12 hours	Показатели новорожденного через 48 ч Indicators of the newborn after 48 hours
Количество тромбоцитов Platelet count	$150-450 \times 10^9/\text{л}$	$127 \times 10^9/\text{л}$	$85 \times 10^9/\text{л}$	$97 \times 10^9/\text{л}$	$102 \times 10^9/\text{л}$	$158 \times 10^9/\text{л}$
Концентрация фибриногена Fibrinogen concentration	2,5–4 г/л	2,3 г/л	0,7 г/л	1,5 г/л	1,9 г/л	3,2 г/л
МНО International normalized ratio	0,85–1,1	1,4	1,5	1,3	1,2	1,1
АЧТВ Activated partial thromboplastin time	24–35 с	57,5 с	78 с	48 с	38 с	34 с
ПВ Prothrombin time	13–17 с	21 с	32 с	25 с	23 с	17 с
D-димер D-dimer	0–500 мкг/л	1450 мкг/л	1850 мкг/л	1375 мкг/л	1200 мкг/л	$< 500 \text{ мкг/л}$

С гемостатической целью для восполнения факторов свертывания крови начато введение СЗП в дозировке 15 мл/кг и криопреципитата в дозировке 15 Ед/кг. На фоне проводимой гемостатической терапии с применением СЗП у пациента сохранялись признаки ДВС-синдрома и легочного кровотечения. В целях восстановления вторичного гемостаза был введен эптаког альфа в дозировке 90 мкг/кг. На фоне проводимой интенсивной гемостатической терапии в течение 6 ч легочное кровотечение купировалось. Показатели гемостазиограммы практически нормализовались, сохранялась тенденция к гипокоагуляции: тромбоциты — $97 \times 10^9/\text{л}$, АЧТВ — 48 с, МНО — 1,3, фибриноген — 1,5 г/л, ПВ — 25 с, D-димер — 1375 мкг/л (табл. 2).

В последующие сутки была продолжена интенсивная терапия, направленная на восполнение водно-электролитного баланса, объема циркулирующей крови, а также анитибактериальная и иммунокорректирующая терапия, на 2-е сутки отменена инотропная поддержка. В течение 7 сут отмечалась стабилизация состояния новорожденного, нормализация аускультативной и рентгенологической картины легких, лабораторных показателей. Перевод на самостоятельное дыхание был осуществлен на 7-е сутки. Ребенок через 12 дней жизни был переведен в отделение патологии новорожденных. После полного курса лечения благополучно выписан домой.

Обсуждение

В клинической практике rFVIIa зарегистрирован и используется для лечения кровотечений у больных с ингибиторной формой гемофилии А и В [7–9]. В настоящее время препарат нашел широкое применение у пациентов хирургического, акушерско-гинекологического профиля, так как он продемонстрировал эффективность в лечении массивных кровотечений и жизнеугрожающих состояний [10, 11].

Фактор VII играет немаловажную роль в активации и запуске каскада свертывания крови. Как и большинство факторов свертывания, он синтезируется

в печени и является витамин К-зависимым гликопротеином. В активированной форме эптаког альфа — первый из факторов внешнего пути свертывания крови. В составе комплексной гемостатической и заместительной терапии он способствует остановке кровотечения, благодаря его использованию потребность в переливании трансфузионных сред значительно снижается [12, 13]. Механизм действия VII фактора свертывания крови основан на взаимодействии с тканевым фактором. В дальнейшем образовавшийся комплекс (тканевой фактор + фактор VII активированный) способен инициировать дальнейший каскад свертывания, что в конечном итоге способствует генерации тромбина и образованию фибринового сгустка [7, 14].

Применение rFVIIa может быть обосновано при следующих жизнеугрожающих состояниях:

- неконтролируемые массивные кровотечения, не отвечающие хирургическим методам остановки кровотечения в полном объеме и консервативной гемостатической терапии в полном объеме;
- локальные кровотечения на фоне особенностей хирургического вмешательства, когда хирургическая тактика невозможна (резекция поясничных мышц, большая раневая поверхность и др.);
- кровотечения на фоне печеночной коагулопатии;
- использование в качестве антидота прямых и непрямых антикоагулянтов перед хирургическим вмешательством;
- лечение ДВС-синдрома и тем самым профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [14].

Абсолютными противопоказаниями к применению препарата являются гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата, а также аллергические реакции на белки животного происхождения, при этом для rFVIIa характерна низкая иммуногенность [15].

В настоящее время имеется ограниченное число данных и отсутствуют рандомизированные контролируемые клинические исследования по применению эптакога альфа у пациентов с приобретенными коагулопатическими жизнеугрожающими нехирургическими кровотечениями, в связи с чем препарат у таких больных используется вне официальных

показаний к применению. Введение rFVIIa у пациентов с сепсисом, на наш взгляд, является патогенетически обоснованным, так как неизбежными проявлениями генерализованной инфекции являются выраженные изменения в системе гемостаза. Механизм развития этих изменений связан с выраженным повреждением эндотелия сосудов и гликокаликса. Именно поражение этих структур приводит к развитию ДВС-синдрома при сепсисе [3]. Повреждение эндотелия и гликокаликса может происходить как под непосредственным влиянием липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, так и через моноцитарно-макрофагальный путь, который приводит к выбросу различных медиаторов воспаления. Провоспалительные медиаторы изменяют структуру гелеобразного гликокаликса, приводят к повреждению эндотелиальных клеток и инициируют первичный и вторичный гемостаз. При повреждении эндотелия тканевой фактор попадает в кровоток и в присутствии ионов кальция образует связанный комплекс с фактором VII, вызывая конформационные изменения последнего [7]. Образовавшийся комплекс способен активировать дальнейший каскад свертывания, что в конечном итоге способствует формированию фибринового сгустка. Следовательно, введение VII фактора свертывания крови способно инициировать вторичный гемостаз и препятствовать развитию септической коагулопатии на начальном этапе.

Считаем, что необходим дальнейший сбор и анализ клинических данных, так как применение препарата можно считать обоснованным в неуправляемых, критических ситуациях.

Выводы

Представленный нами клинический случай свидетельствует об эффективности применения rFVIIa в составе комплексной терапии ДВС-синдрома у новорожденных с сепсисом. Применение указанного препарата в составе заместительной терапии ДВС-синдрома является патогенетически обоснованным. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят оценить возможность расширения показаний для применения rFVIIa у пациентов реанимационного профиля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tan L.N., Mariappa G., Voon H.Y., Suharjono H. Septic miscarriage with toxic shock syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC): The role of surgery, recombinant activated factor VII and intravenous immunoglobulin (IVIG). *Med J Malaysia* 2017;72(6):380–1. PMID: 22557832.
2. Madkhali Y., Featherby S., Collier M.E., Maraveyas A., Greenman J., Ettelaie C. The Ratio of Factor VIIa: Tissue Factor Content with in Microvesicles Determines the Differential Influence on Endothelial Cells. *TH Open* 2019;3(2):e132–45. doi: 10.1055/s-0039-1688934.
3. Saracco P., Vitale P., Scolaro C., Pollio B., Pagliarino M., Timeus F. The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. *Pediatr Rep* 2011;3(4):e30. doi: 10.4081/pr.2011.e30.
4. Шутов С.А., Карагулян С.Р., Буланов А.Ю., Соркина О.М., Баландина А.Н., Васильев С.А. Опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII при выполнении лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2012;11(3):2–7. doi: 10.273.5.03:616.155.294-08:616.411-089.87. [Shutov S.A., Karagulyan S.R., Bulanov A.Yu., Sorkina O.M., Balandina A.N., Vasilyev S.A. Russian recombinant activated factor VII was used in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2012;11(3):2–7. (In Russ.)].
5. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17(Suppl 1):S1–5. doi: 10.1016/S0268-960X(03)90000-2.
6. Diaz R., Almeida P., Alvarez M., Ferrer G., Hernandez F. Life-Threatening Pulmonary Hemorrhage Responds to Recombinant Factor VIIa: A Case Series in South Florida Hospitals. *Cureus* 2019;11(11):e6202. doi: 10.7759/cureus.6202.
7. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018. 524 с. ISBN-13(EAN): 9785020190801. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinical picture, diagnosis, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka, 2018. 524 p. ISBN-13(EAN): 9785020190801. (In Russ.)].
8. Shiller E., Petrov V., Svirin P., Vdovin V., Bulikh A., Nikitin, E., Kudlay D.A. Long-term prophylaxis with activated recombinant FVII in children with hemophilia A and inhibitor, receiving treatment with ITI protocol. *Blood* 2016;128(22):4980. doi: 10.1182/blood.V128.22.4980.4980.
9. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(1):9–17. doi: doi.org/10.29296/25877305-2019-09-18.
10. Byskov K., Le Gall S.M., Thiede B., Camerer E., Kanse S.M. Protease activated receptors (PAR)-1 and -2 mediate cellular effects of factor VII activating protease. (FSAP) *FASEB J* 2020;34(1):1079–90. doi: 10.1096/fj.201801986RR.
11. Enoksson M., Martin E.J., Holmberg H., Jensen M.S., Kjellgaard-Hansen M., Egebjerg T., Buchardt J., Krogh T.N., Demuth H., Sanfridson A., Hilden I., Kjalke M., Brophy D.F. Enhanced potency of recombinant factor VIIa with increased affinity to activated platelets. *J Thromb Haemost* 2020;18(1):104–13. doi: 10.1111/jth.14644.
12. Трекова Н.А., Гуськов Д.А., Гончарова А.В., Аксельрод Б.А. Эффективность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII для лечения кровотечений и нормализации гемостаза при операциях на грудном отделе аорты. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2019;16(3):25–31. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-25-31. [Trekova N.A., Guskov D.A., Goncharova A.V., Akselrod B.A. The efficacy of recombinant activated factor VII (coagil VII) for treatment haemorrhage and haemostasis disorders during thoracic aorta operations. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* = *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2019;16(3):25–31. (In Russ.)].
13. Gorkom B.L., Holme P.A., Joch C., Rogosch T., Feussner A., McKeand W., Roberts J., vanHeerde W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a recombinant fusion protein linking activated coagulation factor VII with human albumin (rVIIa-FP) in patients with congenital FVII deficiency. *Hematology* 2020;25(1):17–25. doi: 10.1080/16078454.2019.1700329.
14. Нехаев И.В., Приходченко А.О., Жужгинова О.В., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Рекомбинантный VIIA фактор в интенсивной терапии. *Гематология и трансфузиология* 2015;2:32–9. doi: 10.273.5.03:616-006.04-089. [Nekhaev I.V., Prikhodchenko A.O., Zhuzhginova O.V., Lomidze S.V., Sytov A.V. Recombinant factor VIIA in intensive care. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2015;2:32–9. (In Russ.)].
15. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А., Лавриченко И.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Мишин Г.В., Климова Н.И., Ким А.В., Шустер А.М., Борозинцев А.Ю., Казаров А.А., Жилиева М.В. Исследование иммуногенности российского рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных гемофилией А, осложненной развитием ингибиторов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(2):206–15. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-55-57. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A., Lavrichenko I.A., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Mishin G.V., Klimova N.I., Kim A.V., Shuster A.M., Borozinets A.Yu., Kazarov A.A., Zhilyaeva M.V. Immunogenicity study of the russian recombinant activated coagulation factor VII in hemophilia A patients with inhibitors. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(2):206–15. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 21.07.2020. Принята в печать: 12.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 21.07.2020. Accepted for publication: 12.08.2020.

**Уважаемые коллеги!**

Сегодня мы представляем вашему вниманию оригинальную статью, написанную коллективом авторов совместно с руководителем направления сестринского дела Глобальной программы Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (США) Кортни Салливан. Это уникальный опыт научно-образовательной работы, который будет интересен всем специалистам, работающим в детской онкологии и гематологии. Опыт публикации данной оригинальной статьи выполняется в рамках сотрудничества НОДГО и Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-138-144>



Потребность в специализированном образовании медицинских сестер по детской гематологии/онкологии в 9 странах Евразии*

К. Салливан¹, М. Ганс², Т. Якимкова¹, Б. Эрлих¹, О. Мишкова¹, А. Агульник¹

¹Отделение глобальной педиатрической медицины Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США;

²Департамент сестринского образования Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США

Авторы перевода: М.М. Ефимова, Г.Б. Сагоян, С.Р. Забирова

Контактные данные: Кортни Салливан courtney.sullivan@stjude.org

Актуальность исследования. В 2018 г. члены Евразийского альянса по детской онкологии (EurADO) определили образование медсестер в области детской гематологии/онкологии в качестве регионального приоритета. В большинстве евразийских стран-участниц детская гематология/онкология не признается в качестве узкой специальности; таким образом, предложения по узкоспециализированному образованию могут быть ограничены. Была сформирована рабочая группа, чтобы определить приоритеты медсестер для развития педиатрической онкологической помощи и специализированного образования в каждом регионе. В качестве первоначального проекта участники назвали необходимость разработки курса подготовки инструкторов в целях улучшения специальных знаний медсестер для внедрения на региональном уровне.

Цель/задачи. Была проведена оценка потребностей евразийских медицинских сестер в образовании по гематологии/онкологии в педиатрии в целях разработки курса подготовки инструкторов в данной области в Евразии.

Дизайн/методы. С августа по сентябрь 2019 г. анкеты на английском и русском языках с оценкой потребностей были распространены среди членов рабочих групп, детских онкологических медсестер в медицинских учреждениях. Пункты включали вопросы с несколькими вариантами ответа, да/нет, шкалу Лайкерта и открытые вопросы. Вопросы оценивали демографические характеристики участников, интересующие темы узкоспециального образования и факторы риска для медсестер и пациентов.

Результаты. Ответы были получены от 233 медсестер из 13 больниц в 9 странах. Приоритетные темы, представляющие интерес, включали обзор детских онкологических заболеваний и их лечение, введение химиотерапии и побочные эффекты от нее, неотложные онкологические состояния и сосудистый доступ. Медсестры сообщали, что пациенты в их учреждениях подвергались высокому риску инфицирования, депрессии/психологических проблем, побочных эффектов и осложнений, связанных с лечением. Предполагаемые области повышенного риска для медсестер включают стресс/выгорание, высокую рабочую нагрузку/нехватку персонала, воздействие опасных лекарств и патогенов, передающихся через кровь, и нехватку оборудования.

Заключение. Результаты исследования показывают, что медсестры, практикующие в евразийских больницах, не имеют возможности получить специализированное образование в области детской гематологии/онкологии. Курс педиатрической гематологии/онкологии был разработан на основе результатов опроса и в настоящее время внедряется во всех Центрах региона.

Ключевые слова: детская онкология, педиатрия, сестринское дело, образование, Евразия

Для цитирования: Салливан К., Ганс М., Якимкова Т., Эрлих Б., Мишкова О., Агульник А. Потребность в специализированном образовании медицинских сестер по детской гематологии/онкологии в 9 странах Евразии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):138–44.

* Оригинальная статья "Survey identifies need for subspecialized pediatric hematology/oncology nursing education in nine Eurasian countries" опубликована на сайте <https://journal.nodgo.org/jour>. Все права защищены.

Survey identifies need for subspecialized pediatric hematology/oncology nursing education in nine Eurasian countries

C.E. Sullivan¹, M. Hans², T. Yakimkova¹, B. Ehrlich¹, V. Mishkova¹, A. Agulnik¹¹Department of Global Pediatric Medicine, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, U.S.A.;²Department of Nursing Education, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, U.S.A.

Background. In 2018, Eurasian Alliance in Pediatric Oncology (EurADO) members identified pediatric hematology/oncology nursing education as a regional priority. In most participating Eurasian countries, pediatric hematology/oncology nursing is not recognized as a subspecialty; thus, subspecialized education offerings may be limited. A working group of nurse leaders was formed to set nursing priorities to advance pediatric cancer nursing and subspecialized education in the region. As an initial project, members determined a need to develop a train-the-trainer course for regional implementation to improve nurses' subspecialty knowledge.

Purpose/Objective. A needs assessment was conducted to evaluate Eurasian nurses' pediatric hematology/oncology education needs to inform the development of a pediatric hematology/oncology nursing train-the-trainer course in Eurasia.

Design/Methods. From August to September 2019, a paper-based needs assessment was disseminated in English and Russian to working group members for dissemination to pediatric cancer nurses in their hospitals. Items included multiple choice, yes/no, Likert-type scale and open-ended questions. Questions assessed participant demographics, subspecialty education topics of interest and perceived high-risk issues for nurses and patients.

Results. Responses were received from 233 nurses representing 13 hospitals in 9 countries. Priority topics of interest included overview of pediatric cancers and treatment, chemotherapy administration and side effects, oncologic emergencies and vascular access. Nurses reported that patients in their settings were at high-risk for infection, depression/psychological issues, treatment-related side effects and complications. Perceived high-risk areas for nurses included stress/burnout, high workloads/short-staffing, hazardous drug and blood borne pathogen exposure and limited equipment.

Conclusion. Survey findings reveal a lack of subspecialty pediatric hematology/oncology education opportunities for nurses practicing in Eurasian hospitals. The Eurasia Pediatric Hematology/Oncology Nursing Course was developed based on survey results and is currently being implemented across centers in the region.

Key words: pediatric oncology, pediatric, nursing, education, Eurasia

For citation: Sullivan C.E., Hans M., Yakimkova T., Ehrlich B., Mishkova V., Agulnik A. Survey identifies need for subspecialized pediatric hematology/oncology nursing education in nine Eurasian countries. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):138–44.

Из почти 400 000 предполагаемых новых случаев рака у детей и подростков ежегодно существуют различия в бремени болезней и показателях выживаемости между странами с низким и средним уровнем дохода (СНСД) и странами с высоким уровнем доходов (СВД). Восемьдесят процентов детей, больных раком, проживают в СНСД, а средний коэффициент выживаемости составляет 30 % [1]. Напротив, средняя выживаемость в СВД превышает 80 % [1]. Евразия — это культурно и лингвистически разнообразный регион, состоящий из Центральной Европы, Восточной Европы и Центральной Азии. Большинство стран Евразии относятся к СНСД [2, 3]. Хотя имеются ограниченные данные о заболеваемости раком у детей и выживаемости в регионе, статистические модели оценивают более 7000 новых случаев ежегодно в Восточной Европе, при этом выживаемость при остром лимфобластном лейкозе колеблется от ~ 50 до > 80 % [4, 5]. Однако в таких странах, как Монголия, выживаемость близка к 20 % [5]. Помимо огромного неравенства в качестве и ресурсах педиатрической онкологической помощи отсутствие специализированной подготовки у медперсонала, вероятно, способствует высокому уровню смертности в Евразии.

Для оказания качественных педиатрических онкологических услуг необходимы компетентные, высокообразованные медсестры. Медсестры несут ответственность за оказание большей части педиатрической онкологической помощи [6], которая включает в себя физические и психосоциальные оценки, мониторинг изменений состояния, введение химиотерапии (ХТ)/

компонентов крови, обучение пациентов и их семей, а также раннее выявление и вмешательства в неотложных онкологических состояниях и ухудшении состояния пациента (например, септический шок). Узкоспециализированные сестринские компетенции часто не включаются в учебные планы факультетов высшего сестринского образования, таким образом, специализированная подготовка часто ложится на плечи работодателей в медицинских организациях. Во многих СНСД медсестры проходят обучение на рабочем месте с ограниченной учебной базой и компетенциями в области детской гематологии/онкологии. Из-за сложности и быстрой эволюции оказания медицинской помощи, ориентированной на детей с онкологическими заболеваниями, найм, обучение и удержание узкопрофилированных медсестер были признаны глобальным приоритетом для достижения оптимальных результатов лечения рака у детей [7].

В 2018 г. был создан Евразийский альянс по детской онкологии (Eurasian Alliance in Pediatric Oncology, EurADO) совместно с St. Jude Global, международной инициативой Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды в США [8]. Члены EurADO представляют руководителей детской гематологии/онкологии и представителей министерств здравоохранения из 15 стран региона большой Евразии. На первом региональном заседании EurADO члены определили образование медсестер в области педиатрической онкологии в качестве регионального приоритета. В большинстве стран-участниц медсестра отделения педиатрической онкологии не является признанной

узкой специальностью, и предложения по узкоспециализированному образованию ограничены. Рабочая группа по сестринскому делу в области детской гематологии/онкологии Евразии была сформирована из руководителей медсестер из 19 больниц в 11 странах (Армения, Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Монголия, Россия, Таджикистан, Украина, Узбекистан) для определения приоритетов сестринского дела, для развития сестринского дела в педиатрической онкологии и возможности получения узкопрофильного образования в регионе. В качестве первоначального проекта участники определили необходимость разработки курса подготовки инструкторов для внедрения на региональном уровне в целях улучшения специальных знаний медсестер. Была проведена оценка потребностей евразийских медсестер в образовании по педиатрической гематологии/онкологии для разработки соответствующего курса подготовки инструкторов в Евразии.

Дизайн и методы исследования

Выборка

Для исследования была использована целенаправленная выборка по методу снежного кома. Члены

рабочей группы медсестер по детской гематологии/онкологии Евразии были приглашены для распространения образовательного опросника среди медперсонала отделений детской гематологии/онкологии в своих больницах. Двадцать руководителей медсестер из 18 больниц в 11 стран Евразии были задействованы в распространении опросника среди медсестер.

Опросник

Бумажный опросник, состоящий из 57 вопросов, был распространен по электронной почте среди руководителей медсестер в Евразии с августа по сентябрь 2019 г. Формат вопросов подразумевал множественный выбор, состоящий из ответов: да; нет и шкалы лайкертовского типа. Также были предложены вопросы открытого типа. Целью опросника было оценить демографические характеристики участников опроса, «5 основных» образовательных тем для включения в курс обучения, а также предполагаемые проблемы высокого риска для медсестер и пациентов. Опросник распространялся как на английском, так и на русском языках (рис. 1).

Анализ

Для анализа русскоязычных опросников ответы были переведены на английский язык двумя



Образовательные потребности евразийской рабочей группы по сестринскому делу в детской онкологии / гематологии

Целью данного опроса является получение представления о ваших знаниях в качестве медицинской сестры, оказывающей медицинскую помощь детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Здесь нет верных и неверных ответов. Ваши ответы останутся анонимными и будут использованы для создания образовательных материалов для вашего учреждения. Спасибо за ваше время, уделенное этому опросу!

Общая информация	Дополнительные комментарии
Название учреждения, отделение	
Город, страна	
Ваша самая высокая степень сестринского образования?	<input type="checkbox"/> Высшее университетское образование <input type="checkbox"/> Специализация по педиатрии <input type="checkbox"/> Магистратура <input type="checkbox"/> Докторская степень Другое: _____
Сколько лет вы работаете в качестве медицинской сестры?	<input type="checkbox"/> Менее 1 года <input type="checkbox"/> 1-2 года <input type="checkbox"/> 3-5 лет <input type="checkbox"/> 6-9 лет <input type="checkbox"/> 10 или более лет
Сколько лет вы работаете в качестве медицинской сестры, оказывая помощь детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями?	<input type="checkbox"/> Менее 1 года <input type="checkbox"/> 1-2 года <input type="checkbox"/> 3-5 лет <input type="checkbox"/> 6-9 лет <input type="checkbox"/> 10 или более лет
Принимали ли вы участие в тренингах для медицинских сестер по детской онкологии / гематологии (напр., в семинарах или конференциях)?	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ Если да, пожалуйста, опишите: _____



Eurasia Pediatric Hematology/Oncology Nursing Working Group Education Needs Assessment

The purpose of this survey is to gain better understanding of your knowledge as a nurse who takes care of children with cancer and blood disorders. There are no right or wrong answers. Your responses will remain anonymous and will be used develop nursing education materials at your institution. Thank you for your time in completing this survey!

General Information	Additional Comments
Hospital Name, Unit	
City, Country	
What is your highest level of nursing education?	<input type="checkbox"/> University degree <input type="checkbox"/> Pediatric specialty training <input type="checkbox"/> Master's degree <input type="checkbox"/> Doctoral degree Other: _____
How many years have you worked as a nurse?	<input type="checkbox"/> Less than 1 year <input type="checkbox"/> 1-2 years <input type="checkbox"/> 3-5 years <input type="checkbox"/> 6-9 years <input type="checkbox"/> 10 or more years
How many years have you worked as a nurse caring for children with cancer and/or blood disorders?	<input type="checkbox"/> Less than 1 year <input type="checkbox"/> 1-2 years <input type="checkbox"/> 3-5 years <input type="checkbox"/> 6-9 years <input type="checkbox"/> 10 or more years
Have you participated in pediatric hematology/oncology nursing training (e.g. workshops or conferences)?	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO If yes, please describe: _____

Таблица 1. Участники по странам (n = 233)

Table 1. Participants by country (n = 233)

Страна Country	n	%
Беларусь Belarus	62	26,6
Россия Russia	45	19,3
Казахстан Kazakhstan	10	4,3
Узбекистан Uzbekistan	30	12,9
Киргизия Kyrgyzstan	10	4,3
Молдавия Moldova	25	10,7
Азербайджан Azerbaijan	10	4,3
Армения Armenia	16	6,9
Украина Ukraine	25	10,7

билингвистическими медицинскими специалистами. Описательная статистика, оценивающая частоту и процентное соотношение, была рассчитана для демографических характеристик участников опросников и тем обучения, представляющих интерес. Открытые вопросы, описывающие высокие риски для медсестер, пациентов/членов семьи были проанализированы двумя педиатрическими гематологическими/онкологическими медсестрами и сгруппированы по темам. Темы обучения и высоких рисков были рассмотрены членами рабочей группы в ходе онлайн-встреч для дополнительной обратной связи и достижения консенсуса.

Результаты

Заполненные опросники были получены от 233 медсестер отделений детской гематологии/онкологии, представляющих 13 больниц из 9 стран (табл. 1). Более половины респондентов сообщили, что имеют опыт работы медсестрой 10 лет и более. Треть медсестер сообщили, что у них 5-летний или менее опыт работы. Более 40 % медсестер работали в отделении детской гематологии/онкологии в течение 10 лет или более и 40 % – 5 лет и менее. Из 233 респондентов только 15,9 % (n = 37), которые были в основном из Украины и России, прошли специализированное обучение, 64 % (n = 149) медсестер сообщили, что не проходили дополнительного специализированного обучения в области гематологии и онкологии (табл. 2). Респонденты-медсестры считали, что их пациенты подвержены высокому риску инфекций, депрессии/психологическим проблемам, а также побочным эффектам и осложнениям, связанным с лечением. Медсестры отметили следующие зоны повышенного риска: стресс/выгорание, высокие нагрузки, не укомплектованность персонала, опасные препараты, патогенные гемоконтактные риски, ограниченность оборудования обеспечивающего безопасность. Участников опроса попросили определить «5 основных» обучающих тем для включения в образовательный

Таблица 2. Демографические характеристики участников опроса (n = 233)

Table 2. Survey participant demographic characteristics (n = 233)

Характеристика Characteristic	n	%
Дополнительное педиатрическое образование (да) Pediatric specialty training – university (yes)	37	15,9
Годы работы медсестрой Years working as a nurse		
< 1 года < 1 year	18	7,7
1–2 года 1–2 years	23	9,8
3–5 лет 3–5 years	33	14,2
6–9 лет 6–9 years	33	14,2
≥ 10 лет ≥ 10 years	123	52,8
Не ответили No response	3	1,3
Годы работы медсестрой в детской гематологии/онкологии Years working as a pediatric hematology/oncology nurse		
< 1 года < 1 year	23	9,9
1–2 года 1–2 years	24	10,3
3–5 лет 3–5 years	50	21,5
6–9 лет 6–9 years	32	13,7
≥ 10 лет ≥ 10 years	98	42,1
Не ответили No response	6	2,5
Предыдущее формальное образование в области детской гематологии/онкологии Previous formal pediatric hematology/oncology education		
Да Yes	75	32,2
Нет No	149	63,9
Не ответили No response	9	3,9

курс из 24 вариантов (рис. 2). К наиболее приоритетным темам обучения относятся: онкологические чрезвычайные ситуации (n = 99; 42,1 %); обзор злокачественных новообразований у детей (n = 86, 37 %); побочные эффекты ХТ и их лечение (n = 74; 31,5 %); сестринский уход/ведение детей с заболеваниями крови (n = 71; 30,5 %); обзор лечебных подходов в терапии рака у детей (n = 66; 28,3 %).

В ходе обсуждения членами рабочей группы был достигнут консенсус по следующим темам для включения в Евразийские гематологические/онкологические медсестринские курсы: 1) обзор видов рака у детей и их лечение; 2) соображения, касающиеся медсестринского ухода для педиатрических пациентов, больных раком; 3) введение ХТ и ее побочные эффекты; 4) онкологические чрезвычайные ситуации; 5) менеджмент устройств сосудистого доступа. Дополнительные темы обучения, такие как боль и паллиативная помощь, будут рассмотрены в отдельном запланированном многопрофильном курсе, проводимом Евразийской рабочей группой по паллиативной помощи.

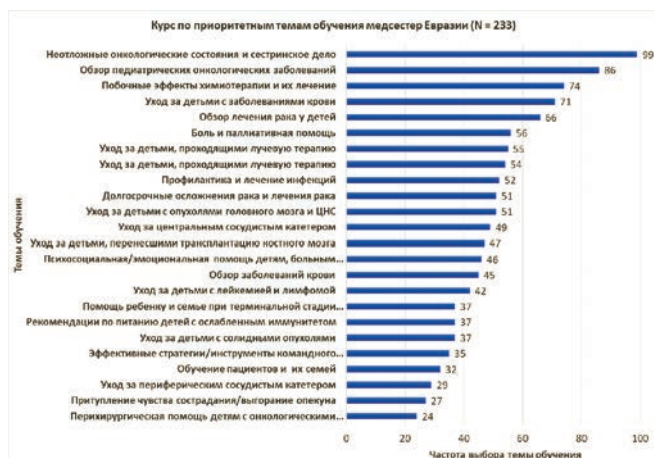


Рис. 2. Приоритетные темы для обучения медсестер Евразии



Fig. 2. Eurasian nurses' priority education topics

Обсуждение

Это исследование представляет собой первую комплексную оценку образовательных приоритетов медицинских сестер в области детской гематологии/онкологии в Евразии для определения основных потребностей региональной программы EurADO. Эти приоритеты соответствуют базовым стандартам ухода в педиатрической онкологии Международного общества по детской онкологии (SIOP) [9] и глобальной инициативе в детском раке Всемирной организации здравоохранения [7, 10]. Результаты нашего исследования подтверждают насущную необходимость расширения сестринской специализации в направлении детской гематологии/онкологии учитывая, что 64 % респондентов не имели никакого предшествующего формального обучения по детской гематологии/онкологии, несмотря на то, что в настоящее время они работают в этой области.

Эти результаты неудивительны, учитывая, что медсестра в области гематологии/онкологии официально не признана специальностью во многих странах региона. Большинство программ обучения медсестер по субспециальностям в евразийских учебных учреждениях не предполагают обучающих программ по детской гематологии/онкологии (только 16 % респондентов (из Украины и России) сообщили, что получали дополни-

тельное специализированное медсестринское образование). Медсестры, заинтересованные в этой области, должны искать возможности получения образования в другом месте или начинать клиническую практику с неформального обучения. Это похоже на результаты, полученные в других СНСД, с ограниченным доступом к образованию в области педиатрической гематологии и онкологического ухода [11].

Чтобы восполнить данный пробел, мы применили результаты этой оценки для разработки курса подготовки инструкторов по педиатрической гематологии/онкологии для региона. Этот курс предназначен для медсестер, практикующих в условиях больницы, с пятью модулями, направленными на удовлетворение наиболее высоко востребованных образовательных потребностей респондентов, в соответствии с решением членов рабочих групп. Выявленные тематические направления отражают приоритеты сестринского образования в этой области, описанные в других регионах [12], предполагая, что стандартная учебная программа может быть адаптирована на региональном уровне для обеспечения преемственности глобальных образовательных программ.

Эта работа проводилась через сеть EurADO с привлечением местных заинтересованных сторон для информирования о создании и распространении оценочного инструмента и разработки опросника. В ходе работы медсестры создали региональную экспертную группу, которая использовала инструменты коллективного обсуждения, такие как создание SMART (конкретных, измеримых, достижимых, реалистичных/актуальных, ограниченных по времени) целей [13] и графиков реализации проекта. Рабочая группа постоянно расширялась за счет включения в нее руководителей медсестер из всех стран Евразии, что позволило быстро распространить образовательные мероприятия по всему региону. Работа представляет собой передовой и обобщенный опыт в области медсестринской помощи.

В Соединенных Штатах Америки в рамках развития медсестер в области детской гематологии/онкологии медсестры профессионально развивались посредством обмена опытом, программ обучения и сертификации. Они сформировали совместные группы, такие как Ассоциация медсестер в детской гематологии/онкологии (APRON) [14], и основали медсестринскую кооперативную группу по клиническим исследованиям – Детскую онкологическую группу [15]. Эти группы позволяют медсестрам обмениваться знаниями, ресурсами и опытом. В дополнение к своим регулярно издаваемым журналам и книгам члены APRON создали курс по основам детской гематологии/онкологии для медсестер и курс для поставщиков APRON детской ХТ и биотерапии, чтобы обеспечить последовательное, основанное на фактах образование для медсестер по узкой специальности. Эти курсы проходят в рамках непрерывного образования для медсестер в больницах по всей территории США. Журналы, книги и курсы, предоставляемые APRON, доступны как для членов, так и не членов Ассоциации.

Англоязычные медсестры в США и других странах могут также получить субспециализацию «Сертифицированная медсестра в детской гематологии и онкологии» (Certified Pediatric Hematology Oncology Nurse, CPHON) через онкологическую сертификационную корпорацию. Сертификат CPHON демонстрирует, что медсестра обладает специализированными знаниями в области детской гематологии/онкологии, имеет клинический опыт в этой области и будет продолжать практиковать и использовать возможности профессионального развития в ней. Многие больницы в США сейчас требуют от медсестер получения специальных сертификатов в качестве подтверждения их опыта. Медсестры, работающие в области гематологии/онкологии, могут также получить ученую степень (т. е. магистра или доктора наук). Расширенная роль медсестер в клинической практике увеличивает область их ответственности, включающей, например, назначения лекарственных препаратов и диагностических тестов. Программы медсестринских практик фокусируются в срочной педиатрической помощи, педиатрической гематологии/онкологии, а также в других селективных направлениях. Разные уровни специализированного сестринского образования не только расширяют возможности для профессионального роста медсестер, но и укрепляют способность систем здравоохранения удовлетворять растущий спрос на специализированные медицинские услуги.

Важно отметить области высокого риска, выявленные респондентами и связанные с выгоранием, высокой рабочей нагрузкой, нехваткой кадров, воздействием ХТ и патогенов, передающихся с кровью (при переливании крови/продуктов крови), и ограниченного количества оборудования, необходимого для оказания безопасной помощи. Эти результаты согласуются с результатами недавнего обзора базовых стандартов сестринского дела SIOP [11, 16]. Из 101 больницы в 54 странах (СНСД и СВД) почти половина (44,6 %) не соответствовали рекомендованным требованиям в отношении персонала, и только треть (37,6 %) сообщала о достаточности ресурсов для обеспечения безопасного ухода (в том числе средств индивидуальной защиты для введения химиотерапевтических препаратов) [17]. Высокие нагрузки медсестер и не отвечающий требованиям уровень персонала были широко связаны с выгоранием и сменной сотрудников [18]. Это также влияло на качество обслуживания пациентов и исходы их заболеваний

[19]. Для достижения оптимальных результатов рекомендуются вмешательства в создание благоприятной и безопасной среды практики для медсестер, пациентов и членов их семей [18, 19].

Наша рабочая группа в настоящее время сосредоточена на распространении 5 обучающих модулей для евразийских медсестер, работающих в детской гематологии/онкологии, разработанных в результате этой оценки. Мы планируем обучать руководителей медсестер во всех центрах сотрудничества EurADO при помощи адаптированных к региональным условиям материалов и контролировать проведение обучающих курсов среди медсестер в их учреждениях. Мы надеемся, что эти шаги подготовят наших коллег для планирования регион-адаптированных сертифицированных курсов APHON по ХТ/биотерапии. Этот курс является стандартным педиатрическим курсом по ХТ/биотерапии в США с более чем 19 000 выпускников. Недавно он был адаптирован для испаноязычных медсестер в Латинской Америке [14, 20]. Целью нашей работы является увеличение знаний медсестер в области детской гематологии/онкологии в Евразии, и тем самым достижения общей цели в повышении показателей выживаемости детей с онкологическими заболеваниями в регионах.

Выводы

Таким образом, специализированное медсестринское образование в области педиатрической гематологии/онкологии имеет огромное значение для развития специализированного медсестринского персонала, способного удовлетворить растущие и очень сложные требования предоставления медицинской помощи в детской онкологии. Результаты опросника показывают отсутствие возможностей для медсестер, практикующих в евразийских больницах, в получении субспециальности в детской гематологии/онкологии. Темы, выявленные в ходе оценки потребностей в образовании, послужили основой для разработки регионального курса подготовки преподавателей Евразийского медсестринского курса детской гематологии/онкологии, который в настоящее время реализуется в регионе.

Благодарность

Мы хотели бы поблагодарить членов рабочей группы Евразии по детской гематологии/онкологии среди медсестер за их вклад в распространение опросника и их экспертную обратную связь по разработке курсов, а также Ребекку МакКлор за ее вклад в создание опросника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science* 2019;363(6432):1182–6.
2. Bank T.W. World Bank Country and Lending Groups. 2020. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> (accessed 6/15/2020).
3. (WHO) WHO. Definition of regional groupings. 2020. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/definition_regions/en/.
4. Ward Z.J., Yeh J.M., Bhakta N., Frazier A.L., Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(4):483–93.
5. Ward Z.J., Yeh J.M., Bhakta N., Frazier A.L., Girardi F., Atun R. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(7):972–83.
6. World Health Organization [WHO]. Global strategic directions for strengthening nursing and midwifery 2016–2020. 2016. http://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/global-strategy-midwifery-2016-2020/en/.
7. Pergert P., Sullivan C.E., Adde M. et al. An ethical imperative: Safety and specialization as nursing priorities of WHO Global Initiative for Childhood Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(4):e28143.

8. Agulnik A., Kirgizov K.I., Yangutova Y.A. et al. Situation analysis of problems and prospects of the pediatric hematology-oncology in the CIS countries: the experience of a joint working group. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2018;5(3):36–42.
9. Day S., Hollis R., Challinor J., Bevilacqua G., Bosomprah E. Baseline standards for paediatric oncology nursing care in low to middle income countries: position statement of the SIOP PODC Nursing Working Group. *Lancet Oncol* 2014;15(7):681–2.
10. World Health Organization. Global Initiative for Childhood Cancer. <http://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>.
11. Morrissey L., Lurvey M., Sullivan C. et al. Disparities in the delivery of pediatric oncology nursing care by country income classification: International survey results. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(6):e27663.
12. Challinor J.M., Hollis R., Freidank C., Verhoeven C. Educational needs and strategies of pediatric oncology nurses in low- and middle-income countries. An International Society of Pediatric Oncology-Pediatric Oncology in Developing Countries Nursing Working Group Initiative. *Cancer Nurs* 2014;37(4):E36–47.
13. Bovend'Eerd T.J., Botell R.E., Wade D.T. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: a practical guide. *Clin Rehabilitation* 2009;23(4):352–61.
14. Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses. About APHON. 2020. <https://aphon.org/about-us/association-pediatric-hematology-oncology-nurses>.
15. Children's Oncology Group. About Us. 2020. <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/aboutus> (accessed August 10 2020).
16. Oncology ISOP. Baseline Standards Translations. 2020. <https://siop-online.org/baseline-nursing-standards-advocacy-toolkit/baseline-standards-translations/> (accessed August 10 2020).
17. Sullivan C.E., Morrissey L., Day S.W., Chen Y., Shirey M., Landier W. Predictors of Hospitals' Nonachievement of Baseline Nursing Standards for Pediatric Oncology. *Cancer Nurs* 2019;43(4):E197–206.
18. Toh S.G., Ang E., Devi M.K. Systematic review on the relationship between the nursing shortage and job satisfaction, stress and burnout levels among nurses in oncology/haematology settings. *Int J Evidence-Based Healthcare* 2012;10(2):126–41.
19. Aiken L.H., Clarke S.P., Sloane D.M., Lake E.T., Cheney T. Effects of hospital care environment on patient mortality and nurse outcomes. *J Nurs Administration* 2008;38(5):223–9.
20. Sullivan C., Segovia Weber L., Viveros Lamas P. et al. Analysis of Latin American Pilot Series: Association Of Pediatric Hematology/Oncology Nurses Spanish Chemotherapy/Biotherapy Course. *Pediatr Blood Cancer* 2019;abstr.:S96–7.

Статья поступила в редакцию: 11.08.2020. Принята в печать: 19.09.2020.

Article was received by the editorial staff: 11.08.2020. Accepted for publication: 19.08.2020.

Комментарий к статье Сабины Ринатовны Забировой – заместителя руководителя симуляционно-аттестационного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России:

«Детская онкология и гематология имеет свои особенности, которые требуют от врача и медицинской сестры определенных знаний, высокого профессионализма, способности творчески мыслить, сопереживать, оказывать максимальную помощь больному ребенку и сотрудничать с его родственниками.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «качество медицинской помощи» — это содержание взаимодействия врача и пациента, основанное на квалификации медицинских работников, и, прежде всего, врачей, которое позволяет им снижать риск прогрессирования заболевания и возникновения нового патологического процесса, оптимально использовать ресурсы медицины и обеспечивать удовлетворенность пациента от его взаимодействия с медицинской подсистемой» (1986 г.). До недавнего времени приоритет в вопросах повышения качества медицинской помощи отдавался в основном врачебным службам как наиболее самостоятельным и достаточно квалифицированным.

Великий древнегреческий врач Гиппократ утверждал: «Искусство медицины включает 3 вещи: врача, болезнь и больного». За 2500 лет, прошедших со времен Гиппократа, к 3 названным им составляющим добавилась еще одна — медсестра.

Существующее до недавнего времени мнение, что сестринская деятельность является только вспомогательной по отношению к врачебной, не позволяло в должной мере определить степень влияния качества сестринских услуг на качество медицинской помощи в целом. Согласно современной концепции развития

сестринского дела, медицинская сестра должна быть высококвалифицированным специалистом — партнером врача и пациента, способным к самостоятельной работе в составе единой команды.

Повышение качества сестринской практики в специализированных лечебных учреждениях возможно за счет углубления профессиональной подготовки сестринского персонала. Повышенный уровень среднего профессионального образования реализуется в медицинских колледжах и вузах. Обучение сестринского персонала проводится по выбранным направлениям углубленной подготовки, утвержденным образовательным стандартом. На сегодняшний день специализированной подготовки медицинских сестер для работы в узкопрофильных стационарах не предусмотрено. Отсутствие такой подготовки может явиться одним из сдерживающих факторов в совершенствовании качества оказания медицинской помощи онкологическим пациентам детского возраста.

Повышенный уровень сестринского образования должен обеспечить высокий уровень теоретической специализированной подготовки, способствовать развитию профессиональных навыков, повысить самостоятельность сестер в решении медицинских задач, а также обеспечить психологическую подготовку к работе с тяжелыми онкологическими пациентами. Кроме того, для оценки качества сестринской помощи в детских онкологических стационарах необходимы стандарты. Учитывая данное обстоятельство, особую актуальность приобретают разработка узкоспециализированных образовательных курсов, научных исследований в области разработки критериев оценки качества сестринской помощи, зависящих от уровня профессиональной подготовки сестринского персонала».

**Уважаемые коллеги!**

Сегодня в рубрике «Страничка медицинской сестры» мы представляем вашему вниманию статью старшей медицинской сестры отделения лечебного питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Натальи Григорьевны Ротань.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-145-147>



Особенности нутриционной поддержки у пациентов детского возраста при цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Н.Г. Ротань

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Наталья Григорьевна Ротань nata.saltykova2014@yandex.ru

Для цитирования: Ротань Н.Г. Особенности нутриционной поддержки у пациентов детского возраста при цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):145–7.

Features of nutritional support in pediatric patients during cytostatic therapy and hematopoietic stem cell transplantation

N.G. Rotan

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

For citation: Rotan N.G. Features of nutritional support in pediatric patients during cytostatic therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):145–7.

Введение

Особенности метаболизма при онкологических и наследственных заболеваниях, наряду с агрессивным воздействием методов лечения — цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), могут нарушать функционирование органов пищеварительной системы и приводить к истощению организма. Наиболее часто развиваются изменения вкуса, снижение аппетита, тошнота, рвота, мукозит, энтеропатия в результате побочного действия лекарств, дисбиоза кишечника, инфекционных осложнений и в случае с ТГСК — реакции «трансплантат против хозяина».

В связи с этим мониторинг показателей нутритивного статуса и его коррекция являются неотъемлемой

частью сопроводительной терапии, так как они способствуют повышению эффективности лечения за счет снижения частоты и тяжести осложнений, сокращению сроков реабилитации.

Виды питания в стационаре

Для питания пациентов существует лечебное питание в виде блюд, предоставляемых пищеблоком лечебно-профилактического учреждения, грудное молоко у маленьких детей и различные виды медицинского питания: сипинг, энтеральное (ЭП) и парентеральное (ПП) питание.

Ведущая роль при реализации питания отводится медицинской сестре — на каждом этапе она принимает непосредственное активное участие.

Лечебное питание, диета

При сохранной функции пищеварительной системы пациент питается пищей, приготовленной в условиях пищеблока стационара, согласно диетологическому столу, указанному врачом. Одно из главных условий питания при цитопении и иммунодефицитных состояниях — соблюдение принципов низкомикробной диеты, при которых продукты и блюда содержат < 500 КОЕ/г продукта [1].

Задачи медицинской сестры:

- контроль правильности соблюдения низкомикробной диеты;
- обращать внимание и уточнять у сопровождающих пациента лиц о состоянии аппетита, наличии тошноты/рвоты/диареи, болей в ротовой полости и животе;
- контроль массы тела пациента, учет водного баланса.

Грудное вскармливание

Материнское молоко является лучшей пищей для грудных детей, в том числе при ТГСК [2], так как полностью обеспечивает потребности организма в пищевых компонентах за счет легкого усвоения, участвует в создании основы неспецифической иммунологической резистентности, способствует формированию пищевой толерантности и контролирует физиологический микробиоценоз кишечника ребенка [3].

Задачи медицинской сестры:

- объяснять матери ребенка о важности и безопасности грудного вскармливания при цитопении;
- объяснить и контролировать соблюдение правил личной гигиены матери, ухода за грудью на разных этапах кормления, технологию стерилизации бутылочек и сосок для питания, учет съеденного ребенком молока.

Нутриционная поддержка. Сипинг

Сипинг (от англ. *sip* — пить маленькими глотками) представляет собой пероральное употребление специализированных питательных смесей в жидкой или порошкообразной форме для восполнения дефицита макро- и микронутриентов при сниженном естественном питании. В настоящее время существует большое количество смесей для сипинга, которые отличаются по составу, вкусу, возрастным ограничениям и показаниям к применению.

Задачи медицинской сестры:

- осуществлять приготовление смеси, соблюдать режим введения и дозу в соответствии с назначением врача;
- обучить сопровождающих ребенка лиц правилам сипинга, обратив особое внимание на сроки хранения приготовленной смеси, температурный режим, необходимость ее употребления маленькими глотками.

Энтеральное питание

ЭП — представляет собой процесс введения специализированных питательных смесей через

зонд или гастро-, еюностому. Наиболее распространенной является методика питания с помощью назогастрального зонда, который представляет собой трубку различной длины и размеров из поливинилхлорида, силикона или полиуретана, которая вводится через носовой ход в пищевод и далее в желудок. Помимо ЭП зонд может применяться для введения лекарств (пациенты без сознания), декомпрессии желудка при парезе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аспирации содержимого желудка (при отравлениях), контроля кровотечения из органов ЖКТ.

Задачи медицинской сестры:

- владеть техникой постановки назогастрального зонда (при любых сомнениях/затруднениях обратиться за помощью к врачу);
- помнить о необходимости удаления металлического проводника при его наличии после установки зонда;
- знать условия правильного положения зонда в желудке: проба с воздухом, получение аспирата желудочного содержимого, pH-метрия;
- осуществлять контроль положения зонда и сроки использования в зависимости от его материала, смену фиксирующего пластыря по мере загрязнения, проводить профилактику закупорки зонда;
- осуществлять приготовление смеси/лекарств, введение гравитационно-капельным или болюсным методом или с помощью энтеромата, не допускать введения охлажденной/горячей смеси, соблюдать сроки хранения (для исходно жидких — до 24 ч, для приготовленных из порошка — не более 6 ч);
- вести учет остаточного объема желудка при расчете водного баланса;
- при появлении патологических примесей в желудочном содержимом (кровь, воздух), избыточном его поступлении или длительном отсутствии, появлении/интенсификации рвоты — немедленно известить врача.

В случае необходимости длительного ЭП, сниженной переносимости назогастрального зонда и при отсутствии противопоказаний возможна установка инертной гастростомической трубки — гастростомы. Современные пункционные методы установки гастростомы относятся к малоинвазивным операциям и могут быть использованы у детей с массой тела < 3 кг (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде и при наличии осложнений медицинская сестра обязана осуществлять уход и введение питательных смесей через гастростому совместно с врачом-хирургом. Важно своевременно информировать его об изменении цвета окружающих гастростому тканей, появлении крови, желудочного содержимого, болей.

Парентеральное питание

ПП применяется при дисфункции пищеварительной системы и невозможности полноценного пита-

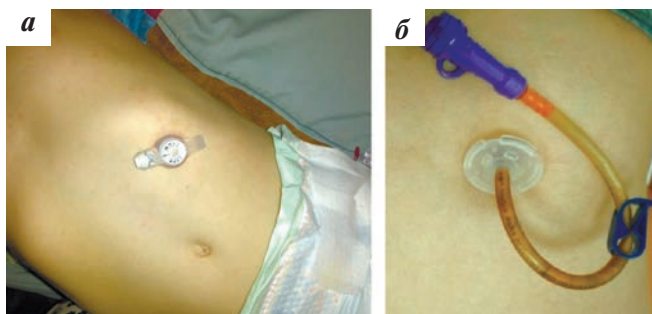


Рис. 1. Гастростомы: а — низкопрофильная (Avanos), фото А.Н. Швецова, 2018 г.; б — пункционно-имплантируемая (Nutricia)

Fig. 1. Gastrostomy: low-profile (Avanos), photo by A.N. Shvetcov, 2018; б — percutaneous endoscopic (Nutricia)

ния через ЖКТ, как правило, реализуется с помощью центрального венозного катетера и требует строгого соблюдения правил асептики и контроля скорости введения растворов для недопущения развития метаболических осложнений.

Задачи медицинской сестры:

- контролировать скорость введения растворов ПП, при этом использовать инфузионные перистальтические насосы или капельницы с регулятором скорости (рис. 2);

- оценивать внешний вид растворов — они должны быть прозрачными (исключение — жировые эмульсии) и однородными;

- при наличии нескольких ходов центрального венозного катетера — использовать желтый ход, возможно введение в дискофикс (блок кранов);



Рис. 2. Капельница с регулятором скорости (Exadrop, BBraun)

Fig. 2. Intravenous dropper with speed control (Exadrop, BBraun)

- не допускается быстрое введение растворов для ПП («докапывание»), если по каким-либо причинам суточная доза не была введена;

- при использовании флаконной методики ПП раствор глюкозы, аминокислот, жировая эмульсия должны вводиться параллельно, а не последовательно;

- в периферические вены могут вводиться только специальные растворы ПП с пометкой «пери» и жировые эмульсии.

Организация нутриционной поддержки на амбулаторном этапе лечения

К моменту выписки пациента на амбулаторное лечение и при необходимости инициации или продолжения ЭП и/или ПП медицинская сестра проводит соответствующее обучение сопровождающих ребенка лиц. Обращает их внимание на правила личной гигиены при работе с зондом/гастростомой, системой венозного доступа, объясняет и показывает технологию приготовления, хранения и введения смесей, инструктирует об алгоритме действий при развитии наиболее частых и типичных клинических ситуаций.

Заключение

Надлежащее участие медицинской сестры повышает эффективность и безопасность при осуществлении лечебного питания и нутриционной поддержки.

Вопросам организации нутриционной поддержки в трансплантационном центре должно уделяться дополнительное внимание и осуществляться контроль на основании стандартных операционных процедур — документально оформленных наборов инструкций/алгоритмов пошаговых действий. Административное звено лечебно-профилактического учреждения должно заботиться о регулярном обучении и повышении квалификации медицинских сестер, в том числе в вопросах нутриционной поддержки.

Благодарность

Благодарю за помощь в написании статьи руководителя отдела клинического питания НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой Максима Анатольевича Кучера и заведующего оперблоком НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой Александра Николаевича Швецова.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pizzo P.A., Purvis D.S., Waters C. Microbiological evaluation of food items. For patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation. J Am Diet Assoc 1982;81(3):272–9. PMID: 7108083.
2. Skobelev D., Skorobogatova E., Kirgizov K. Breastfeeding in not contraindicated in patients undergoing HSCT. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. Abstract book. 10th SIOP Asia Congress. May 25–28, 2016. Moscow, Russia. P. 120.
3. James D.C., Lessen R. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: promoting and supporting breastfeeding. J Am Diet Assoc 2009;109(11):1926–42. doi: 10.1016/j.jada.2009.09.018.

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем публикацию в рубрике «Те, кто сильнее нас» рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований (переводимых согласно тандемному договору с Исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов). В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны органов слуха и зрения. Ведущая раздела по публикации данных рекомендаций – главный врач НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. **Гузель Маратовна Муфтахова**. Экспертами выступают ведущие специалисты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по конкретным направлениям.



Николай Сергеевич Грачёв – д.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, эксперт в области онкологии и хирургии головы и шеи, челюстно-лицевой и ЛОР-хирургии. В 2006 г. с отличием окончил Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело», в 2018 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Клиническое значение микрохирургических технологий и персонифицированной реабилитации в лечении детей с новообразованиями головы и шеи». Н.С. Грачёв является автором более 200 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, 5 патентов на изобретения. Николай Сергеевич – член Европейской ассоциации краниофациальной хирургии (EACMFS), Европейского ринологического общества.

«Для нас не существует «рутинного» онкологического заболевания или пациента. Каждый ребенок и любая клиническая ситуация, несмотря на наличие стандартизированных протоколов, требуют индивидуального плана лечения и реабилитации».



Татьяна Леонидовна Ушакова – д.м.н., врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник и куратор офтальмоонкологической группы отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основное направление научно-практической деятельности Т.Л. Ушаковой – это разработка и внедрение методов современной комплексной офтальмоонкологической помощи детям со всеми видами опухолевых заболеваний органа зрения. Т.Л. Ушакова – автор 150 научных публикаций в отечественных и зарубежных журналах и сборниках. Татьяна Леонидовна – действительный член Международного общества офтальмоонкологов (ISOO), Российского общества детских онкологов (РОДО) и Международного общества детских онкологов (SIOP). Она стажировалась по сопроводительной терапии в детской онкологии (ноябрь 1997 г. – февраль 1998 г., Клиника ШАРИТЕ, Берлин, Германия); по интраартериальной и интравитреальной химиотерапии ретинобластомы у детей (ноябрь 2010 г., Национальный онкологический центр, Токио, Япония).

«У детей, перенесших и успешно излеченных от онкологических заболеваний, могут возникать отдаленные осложнения и заболевания других органов и систем, в том числе органа зрения. Представленные справочные данные будут полезны не только онкологам, офтальмологам и врачам других специальностей, но в первую очередь родителям, дети которых страдают онкопатологией.

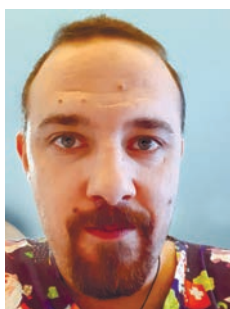
Из наших рекомендаций вы узнаете:

- как работают глаза;
- какие могут быть проблемы со стороны глаз после терапии пациента с онкологическим заболеванием, перенесенным в детском возрасте;
- какой вид терапии увеличивает риск развития осложнений со стороны глаз;
- какой мониторинг рекомендуется для выявления проблем со стороны органа зрения и как их лечить».



Татьяна Викторовна Горбунова – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, эксперт в области лечения злокачественных опухолей головы и шеи у детей. В 2003 г. Татьяна Викторовна окончила педиатрический факультет Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, затем там же обучалась на кафедре оториноларингологии и в академической ординатуре НИИ ДООГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Основными научными направлениями работы Татьяны Викторовны являются изучение лечения сарком головы и шеи, рака носоглотки у детей. Т.В. Горбунова – автор более 20 научных трудов, опубликованных в научных журналах. Член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, РОДО. Прошла обучение по инфекционному контролю в онкопедиатрии в США в 2020 г.

«Благодаря сочетанному применению различных лечебных подходов за период 1965–1981 гг. удалось повысить выживаемость детей со злокачественными заболеваниями с 10 до 70 %, а при некоторых опухолях и до 98 %. В связи с высокими показателями выживаемости особое внимание обращено на сохранение качества жизни излеченных пациентов. Его поддержание – совместная задача детских онкологов, педиатров и родителей. Информирование о возможных рисках и последствиях специального лечения направлено на установление взаимопонимания между родителями и врачами, а также на повышение осведомленности в вопросах профилактики и самоконтроля».



Борис Сергеевич Першин – врач-офтальмолог-хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, эксперт в области заболеваний глазного яблока и его придаточного аппарата. В 2006 г. окончил Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия». Основным направлением научной работы Бориса Сергеевича является изучение заболеваний глазного яблока и его придаточного аппарата у детей со злокачественными заболеваниями. Борис Сергеевич Першин – автор 46 научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях. Проводит хирургические вмешательства, направленные на лечение катаракты, глаукомы, косоглазия и витреоретинальной патологии. Разработал и внедрил в клиническую практику протоколы диагностики и лечения цитомегаловирусного ретинита у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

«У детей, перенесших злокачественные заболевания, могут развиваться поражения глазного яблока, приводящие к снижению зрения. Для улучшения качества их жизни часто бывает необходима зрительная реабилитация, проведение которой является абсолютно реальной, однако многие об этом не знают. Я думаю, что рекомендации будут полезны как для родителей тех детей, которые перенесли злокачественные заболевания, так и для врачей-офтальмологов, которые работают с данным контингентом пациентов».

Поздние эффекты со стороны органов слуха и зрения*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Н.С. Грачёв, Т.Л. Ушакова, Т.В. Горбунова, Б.С. Першин

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова muftakhova@mail.ru

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с органами слуха и зрения, у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны органов зрения и слуха, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы вопросы катаракты, косоглазия, атрофии слезных протоков, потери слуха и многие другие.

Ключевые слова: глаза, уши, слух, дети, злокачественное новообразование, катаракта, косоглазие, атрофия слезных протоков, тугоухость

Late effects of the organs of hearing and vision*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, N.S. Grachev, T.L. Ushakova, T.V. Gorbunova, B.S. Pershin

This work is devoted to the analysis of problems associated with the organs of hearing and vision in patients who survived a malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. Risks of the development of pathological changes in the organs of vision and hearing, treatment and prevention are described. The issues of cataracts, strabismus, atrophy of the lacrimal ducts, hearing loss and many others are analyzed separately.

Key words: eyes, ears, hearing, children, malignant neoplasm, cataract, strabismus, tear duct atrophy, hearing loss

Сохранить здоровье глаз после лечения пациента с онкологическим заболеванием в детском возрасте

Благодаря зрению человек воспринимает 80 % информации об окружающем мире. Снижение зрения приводит к значительному ухудшению качества жизни. Лечение онкологических заболеваний часто сопровождается развитием вторичных осложнений со стороны зрительного анализатора. Они могут быть связаны непосредственно с опухолевым процессом и приводить к нарушению трофики глазного яблока, повреждению зрительного нерва или интракраниальных структур, таких как латеральное коленчатое тело или зрительная кора головного мозга, а также к нарушениям глазодвигательных функций как следствие поражения ядер глазодвигательного, бокового или отводящего нервов. Помимо обозначенных выше, встречаются осложнения, непосредственно не связанные с опухолевым процессом. Высокие дозы облучения на область черепа, глаз или глазницы (орбиты) в процессе терапии онкологического заболевания в детском возрасте могут привести к хроническим осложнениям со стороны глаз. Радиойодтерапия и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (как иммунный ответ, который может развиваться после трансплантации костного мозга (ТКМ) или стволовых клеток) могут также повлиять на здоровье глаз. Так как зрение имеет огромное влияние на повседневную жизнь, то пациентам, излеченным от онкологического заболевания в детском возрасте, которые получали такие виды терапии, необходимо проверять зрение регулярно.

Как работают глаза?

Глаз является удивительным органом, позволяющим свету превращаться в импульсы, передаваемые в мозг, где воспринимается изображение. Глаза располагаются в области черепа, известном как **орбита** или **глазница**. Тонкий слой ткани, называемый **конъюнктивой**, покрывает и защищает глаза и внутреннюю поверхность век. Слезы вырабатываются **слезной железой**, расположенной в верхне-наружном отделе глазницы, над глазным яблоком. Слезы, омывая глаз, обеспечивают смазку и стекают в крошечный канал на внутреннем углу глаза, называемый **слезный проток**. Свет проникает в глаз через прозрачную оболочку — **роговицу**, которая преломляет свет и посылает его через влагу передней камеры глаза в отверстие, известное как **зрачок**. Зрачок контролирует количество света, попадающего в глаз. Зрачок может приспосабливаться по размеру и при тусклом свете быть широким, а при ярком — узким. За зрачком находится линза глаза (хрусталик), которая фокусирует свет на сетчатке, самой внутренней оболочке глаза. Нервные клетки сетчатки меняют свет на электрические импульсы и посылают их по **зрительному нерву** в головной мозг, где воспринимается изображение. Когда **линза становится мутной из-за катаракты**, изображение, доставляемое в сетчатку, становится размытым.

Какие могут быть проблемы со стороны глаз после терапии у пациента с онкологическим заболеванием, перенесенным в детском возрасте?

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

Катаракта — это помутнение хрусталика, при этом свет не может проходить в глаз свободно, что может привести к затуманиванию зрения и снижению остроты зрения. Общие симптомы катаракты включают безболезненное размытое зрение, снижение яркости световосприятия, повышенную чувствительность к свету, плохое ночное зрение, обесцвечивание или пожелтение цветов, необходимость часто менять рецепты на очки или линзы. Если у детей старшего возраста и у взрослых снижение зрения из-за катаракты носит обратимый характер, то у детей младшего возраста помутнение хрусталика зачастую нарушает развитие зрительного анализатора и несвоевременное лечение катаракты может привести к развитию амблиопии. Эффективное лечение катаракты — только хирургическое. Операция заключается в удалении мутного хрусталика и установке вместо него искусственного, который рассчитывается персонально для каждого человека. Вопрос об операции решается в индивидуальном порядке.

Косоглазие. Злокачественные новообразования (ЗНО) центральной нервной системы (опухоль червя мозжечка и IV желудочка головного мозга) очень часто осложняются косоглазием вследствие поражения ядра отводящего нерва, что приводит к паралитическому косоглазию с нарушением возможности отведения глаза в сторону. Помимо косметического дефекта страдает зрительное восприятие ввиду того, что мозг получает 2 разных изображения. У детей младшего возраста это приводит к ухудшению зрения. После достижения ремиссии основного заболевания возможно хирургическое лечение косоглазия.

Синдром «сухого глаза», или ксерофтальмия, — это сухость глаз, вызванная уменьшением продукции слез из-за облучения или вследствие хронической РТПХ. Симптомы включают чувство инородного тела, покраснение глаза и ощущения жжения, слезотечение, светобоязнь, болевые ощущения при закапывании капель.

Атрофия слезных протоков — сужение слезного протока, по которому стекают слезы от глаз. Атрофия слезного канала может привести к проблемам с увеличением слезотечения. Это может быть вызвано лучевой терапией (ЛТ) на область глаз или орбиты или радиойодтерапией (^{131}I), применяемой при лечении рака щитовидной железы.

Другие проблемы с глазами

Нижеописанные проблемы с глазами менее распространены и обычно встречаются у излеченных пациентов от онкологического заболевания, которые получали высокие дозы ЛТ прямо на область глаз или орбиты.

Глазная гипоплазия (субатрофия) — неразвитие глаза и окружающих тканей, вследствие ЛТ на область глаза или орбиты. Это может привести к маленьким размерам глаза или орбиты.

Офтальм — западающее положение глазного яблока в орбите в результате ЛТ.

Кератит — воспаление роговицы с нарушением ее прозрачности. Это может вызвать боль и светобоязнь на поверхности глаза и повышенную светочувствительность.

Телеангиоэктазии — расширение кровеносных сосудов на белой части глаза. Обычно симптомов нет, но иногда их появление вызывает беспокойство.

Ретинопатия — повреждение сетчатки (внутренней оболочки глаза), где зрительная информация переходит от глаза в мозг. Самый распространенный симптом ретинопатии — безболезненное снижение зрения вплоть до его потери.

Макулопатия — повреждение желтого пятна глаза (область центрального зрения в сетчатке), которое может привести к снижению и потере зрения.

Нейропатия хиазмы (перекрест зрительных нервов) — повреждение нервов, которые посылают зрительную информацию от глаза к мозгу. Это может привести к потере зрения.

Атрофия зрительного нерва (от начальной до полной) — проявляется снижением зрения, диск зрительного нерва при этом постепенно бледнеет и со временем становится белого цвета.

Глаукома — повышенное внутриглазное давление. Это может повредить зрительный нерв, в результате чего возможна полная потеря зрения.

Какой вид терапии увеличивает риск развития осложнений со стороны глаз?

- ЛТ в дозе 30 Гр (3000 сГр/рад) или выше на нижеописанные области увеличивает риск развития проблем со стороны глаз:
 - глаза;
 - орбита;
 - головной мозг (краниальное).
- Другие факторы, которые могут увеличивать риск развития некоторых проблем со стороны глаз, включают:
 - радиойодтерапия (^{131}I) при раке щитовидной железы (увеличивает риск развития атрофии слезных протоков);
 - хроническая РТПХ в результате ТКМ, пуповинной крови или стволовых клеток (увеличивает риск развития ксерофтальмии);
 - сахарный диабет (увеличивает риск развития проблем с вовлечением сетчатки и зрительного нерва);
 - высокое артериальное давление (увеличивает риск развития нейропатии хиазмы);
 - факторы риска для развития атрофии зрительного нерва: длительное сдавление зрительного нерва опухолью, хирургические вмешательства при удалении опухоли, сдавливающей зрительный нерв;
 - частое воздействие солнечного света (увеличивает риск развития катаракты);
 - некоторые химиотерапевтические препараты, такие как актиномицин D и доксорубицин, которые повышают риск развития проблем со зрением при их назначении вместе с ЛТ.

Какой мониторинг рекомендуется?

Осмотр врачом-офтальмологом по индивидуальному графику рекомендуется всем, у кого:

- опухолевое поражение глаза, орбиты и смежных областей, в том числе параназальных, и с интракраниальным ростом опухоли;
- была ЛТ на область головного мозга, глаза или орбиты. Выявлена РТПХ (в результате ТКМ, пуповинной крови или стволовых клеток).

В некоторых случаях может потребоваться немедленное направление к врачу-офтальмологу. Это обязательно при следующих симптомах:

- затуманивание зрения;
- двоение предметов;
- выпадение поля зрения (слепые пятна);
- светобоязнь и чувствительность к свету;
- плохое ночное зрение;
- постоянное раздражение поверхности глаз или век;
- чрезмерное слезотечение/намокание глаз;
- боль в глазах;
- сухость глаз.

Как лечить проблемы глаз?

Катаракта. Не все катаракты необходимо лечить. Во многих случаях офтальмологи могут тщательно контролировать зрение в течение многих лет и будут рекомендовать операцию, когда в ней будет необходимость.

Глазная гипоплазия. Обычно не требует лечения. В тяжелых случаях возможно восстановление костного скелета вокруг глаза.

Энофтальм. Может использоваться пластическая хирургия для реконструкции орбиты.

Атрофия слезных протоков. Может быть использована хирургическая операция в целях расширения системы слезоотведения, если проблема слезоотделения является значительной.

Ксерофтальмия. Лечение сухости глаз включает в себя частое использование искусственных слез (глазных капель) или мазей для увлажнения поверхности глаз. В тяжелых случаях система слезоотделения может быть заблокирована с помощью хирургической операции, чтобы снизить слезоотделение от глаз.

Кератит (трофический). Рекомендуется частое использование искусственной слезы (глазные капли) или мазей, увлажняющих поверхность глаз. Пластика путем временного погружения роговицы под собственную конъюнктиву и блефарорафия (сшивание век) для частичного или полного закрытия глазной щели может способствовать заживлению.

Кератиты, вызванные инфекцией, лечатся с помощью антибиотиков в глазных каплях или мазях. Редко необходимо хирургическое замещение (трансплантация) роговицы.

Телеангиоэктазии. Лечение не требуется.

Ретинопатия или макулопатия. При ретинопатии может рассматриваться лечение лазером. Требуется лазеролечение или фотокоагуляция.

Нейропатия хиазмы. Нет лечения.

Как можно защитить свое зрение?

Важно защищать ваши глаза независимо от того, есть ли у вас расстройства, связанные с терапией, или нет. Меры предосторожности, которые вы можете использовать:

- носить очки с защитой от ультрафиолета при ярком солнце;
- принимая участие в спортивных соревнованиях, обязательно выбирайте защитные очки, подходящие для спорта. Очки, надеваемые для спорта, должны быть надлежащим образом подобраны врачом-офтальмологом;
- избегайте игрушек с острыми, выступающими, выдвигающимися частями;
- никогда не играйте с фейерверками или любыми видами сверкающих предметов, чтоб избежать случайных повреждений;
- будьте осторожны при работе с опасной бытовой химией;
- используйте защитные очки при использовании газонокосилки и при работе с опасным оборудованием в мастерской;
- в случае получения травмы глаза незамедлительно обратитесь к врачу.

Катаракта после лечения онкологического заболевания в детском возрасте

При лечении онкологического заболевания у пациента в детском возрасте иногда требуется использование лекарственных препаратов или ЛТ, которые могут увеличить риск развития катаракты. Так как зрение имеет значительное влияние на повседневную жизнь, то излеченным от онкологического заболевания пациентам, которые получали подобную терапию, очень важно регулярно проводить проверку зрения.

Что такое катаракта?

Катаракта — это помутнение нормального прозрачного хрусталика глаза. Катаракта часто развивается очень медленно, но так как помутнение увеличивается, зрение становится все хуже.

Симптомы катаракты

Общие симптомы катаракты включают безболезненное размытое зрение, снижение яркости световосприятия, повышенную чувствительность к свету, плохое ночное зрение, обесцвечивание или пожелтение цветов, необходимость часто менять рецепты на очки или линзы.

Какой вид противоопухолевой терапии увеличивает риск развития катаракты?

- Некоторые лекарственные препараты:
 - **бусульфан;**
 - **кортикостероиды**, такие как преднизолон и дексаметазон;
- **ЛТ** на следующие области:
 - глаз и окружающие ткани (орбитальное облучение);
 - голова или головной мозг (краниальное облучение);
 - тотальное облучение тела (TOT);

• **Риск развития катаракты увеличивается с:**

- высокими дозами облучения;
- частым воздействием солнечного света;
- с течением времени (длительная терапия).

Какие рекомендации по мониторингу существуют?

- Проводить обследование глаз каждый год во время регулярных проверок.
- Консультироваться с врачом-офтальмологом, ежегодно проводить полную проверку зрения, если у вас были использованы:
 - ТОТ;
 - высокие дозы (30 Гр или 3000 сГр/рад или выше) ЛТ на область головы, головного мозга или глаз;
 - опухолевое поражение глаз;
- Каждые 3 года, если у вас были использованы низкие дозы ЛТ.

Как лечить катаракту?

Катаракту надо лечить не всегда. Во многих случаях врач-офтальмолог может тщательно контролировать зрение на протяжении многих лет и будет рекомендовать терапию, когда возникнет необходимость. Единственный метод лечения катаракты — это хирургическое удаление хрусталика и замещение его искусственным. На сегодняшний день лечение (операция) катаракты — это малоинвазивная процедура (низкого риска), которая может быть проведена в амбулаторных условиях и зрение обычно восстанавливается.

Профилактика снижения слуха у детей с онкологическими заболеваниями

Современные протоколы лечения ЗНО у детей включают лекарственное лечение, ЛТ и хирургическое удаление опухоли. Благодаря сочетанному применению различных лечебных подходов за период 1965–1981 гг. удалось повысить выживаемость с 10 до 70 %, а при некоторых опухолях — до 98 %. В связи с высокими показателями выживаемости особое внимание обращено на сохранение качества жизни излеченных пациентов. К сожалению, некоторые химиотерапевтические, лекарственные препараты различных групп, ЛТ могут приводить к потере слуха. Расположение опухоли вблизи органа слуха или непосредственная связь с ухом также приводят к тугоухости. Тугоухость мешает повседневной жизни. Пациентам после проведения противоопухолевого лечения необходимо проверять слух. Своевременное обнаружение нарушений слуховой функции способствует ранней коррекции и в ряде случаев предотвращает последствия полной утраты слуха.

Симптомы нарушения слуха

У пациентов, которым проводятся химио- или ЛТ, первым симптомом неблагополучия является звон в ушах. В дальнейшем нарушаются восприятие звуков в шумном помещении и разборчивость речи.

Пациенты младшего детского возраста не всегда могут понять, что произошло нарушение слуха. Родителям должно насторожить, если ребенок часто переспрашивает, увеличивает громкость телевизора или вовсе не реагирует на громкие звуки. Особенно внимательными

нужно быть, если в семье есть случаи врожденной тугоухости или потери слуха после проведения антибактериальной терапии. Такая форма тугоухости, возможно, связана с генетическими нарушениями.

У детей раннего возраста слух легко могут проверить родители. Для этого нужно привлечь внимание ребенка звучащей игрушкой. При этом один из родителей должен держать ребенка на руках, располагая его лицом к себе, а 2-й — находиться за спиной ребенка так, чтобы он не видел игрушку, издающую звук. Поворот головы ребенка в сторону звучащей игрушки или поиск источника звука указывают на сохранную слуховую функцию.

Длительно существующая не распознанная тугоухость может приводить к нарушениям речи, затруднять общение и вызывать трудности обучения письму и чтению.

Потеря слуха после лечения онкологического заболевания в детском возрасте

Некоторые химиотерапевтические препараты, другие лекарства или ЛТ, которые необходимо использовать для лечения ЗНО, могут приводить к потере слуха. Тугоухость мешает повседневной жизни. Если вы получали противоопухолевые методы терапии, то необходимо проверять слух и проводить лечение тугоухости в случае ее обнаружения.

Как работают уши?

Для понимания механизмов нарушения слуха рассмотрим строение уха. Орган слуха состоит из 3 основных частей: наружное, среднее и внутреннее ухо.

Наружное ухо

Звуковые волны, проходя по воздуху, сначала попадают в наружное ухо. Часть уха, которую мы видим, называется наружным ухом. Наружное ухо собирает и сосредотачивает звуки в наружном слуховом канале. Наружный слуховой канал похож на туннель. Он делает звук громче и направляет его в среднее ухо. Если в наружном слуховом проходе скапливается сера или слущенный эпителий, то возникает механическое препятствие, мешающее проведению звуковой волны. Такое состояние нередко наблюдается при избыточном шелушении кожи у пациентов, которым проводится химиотерапевтическое лечение.

Среднее ухо

Барабанная перепонка отделяет наружное ухо от среднего уха, полости, которая в норме заполнена воздухом. Внутри среднего уха находятся крошечные (мелкие) косточки, которые образуют цепочку, соединяющую барабанную перепонку с отверстием внутреннего уха. Звуковые волны вызывают вибрацию барабанной перепонки. Эта вибрация заставляет эти 3 мелкие косточки среднего уха шевелиться, передавая звук во внутреннее ухо. При развитии воспаления из-за простуды, аллергии или, например, лучевого воздействия в полости среднего уха скапливается выпот (жидкость, гной), который нарушает колебания барабанной перепонки. Если это состояние долго не лечить, то выпот становится более плотным и приводит к полному прекращению движения слуховых косточек.

Внутреннее ухо

Внутреннее ухо состоит из улитки и системы полукружных каналов. Внутреннее ухо выполняет важные функции: поддерживает равновесие и преобразует механическую энергию звуковой волны в электрохимическую реакцию и создает условия для восприятия звуков. Полость улитки заполнена жидкостью и содержит тысячи крошечных нервных окончаний, известных как волосковые клетки. Звуковая волна, достигая волосковых (чувствительных) рецепторов, способствует их колебаниям, и при этом формируются нервные импульсы, которые посылаются в мозг по слуховому нерву (также известный как 8-я пара черепно-мозговых нервов). В улитке волосковые клетки расположены в порядке высоты тона. Каждая волосковая клетка чувствительна к определенному диапазону звука — от низкого (например, гудение поезда) до очень высокого (таких, как чирикание птицы). Волосковые клетки, как правило, страдают первыми в результате токсического воздействия неблагоприятных факторов, например заболевание гриппом или после воздействия токсических веществ. Лекарственные препараты различных групп также могут приводить к гибели волосковых клеток.

Какие виды потери слуха существуют?

Снижение слуха, вызванное нарушениями функций наружного или среднего уха, называется **кондуктивной тугоухостью**. Это означает, что потеря слуха связана с препятствием на пути передачи звуков по воздуху во внутреннее ухо. Примером этого могут быть изменения слуха из-за накопления жидкости в среднем ухе, вызванного инфекционным процессом. Жидкость «заглушает» звук, когда он перемещается в полости барабанной перепонки.

Нарушение звуковосприятия, которое возникает в результате повреждения внутреннего уха или слухового нерва, называется **нейросенсорной тугоухостью**. Например, повреждение и гибель волосковых клеток во внутреннем ухе из-за действия химиопрепаратов. Несмотря на сохранение передвижения звуковой волны через наружное и среднее ухо, не происходит превращения механической энергии в нервный импульс. Волосковые клетки, которые обрабатывают высокочастотные звуки, обычно повреждаются первыми, а затем нарушается восприятие низких звуков. Нейросенсорная тугоухость возникает в результате воздействия химиопрепаратов, антибиотиков и других лекарственных веществ.

Другой причиной, влияющей на нарушение восприятия звуков, является гибель или травма слухового нерва в результате сдавления опухолью. Это приводит к прекращению передачи нервных импульсов в височные доли головного мозга.

При **смешанной тугоухости** сочетаются кондуктивный и нейросенсорный компоненты.

Какие факторы увеличивают риск развития тугоухости?

Факторы, связанные как с развитием и ростом злокачественной опухоли, так и с противоопухолевым

лечением, потенциально могут привести к тугоухости:

- Расположение опухоли в околоушной области, среднем и внутреннем ухе, головном мозге.
- Химиопрепараты, обладающие нейротоксическим эффектом, например, из группы платиносодержащих, такие как цисплатин и карбоплатин.
- Химиотерапия у детей первого года жизни.
- Подведение дозы ЛТ 30 Гр на область головы или головного мозга, особенно когда поля облучения направлены на височную долю, ствол головного мозга или ухо.
- Удаление опухоли головного мозга, среднего, внутреннего уха или слухового нерва (8-я пара черепно-мозговых нервов).
- Антибиотики (препараты, которые используются для лечения инфекции) и диуретики (лекарства, которые помогают организму избавиться от лишней жидкости).
- Сочетанное введение ототоксичных антибиотиков (нарушающих слух) и/или химиопрепаратов с мочегонными средствами.
- Воздействие громких звуков как результат длительного прослушивания громкой музыки через наушники, которые вставляют внутрь ушной раковины. Такой вид досуга наиболее доступен для пациентов, проходящих курсы противоопухолевого лечения, поэтому мы рассматриваем его в качестве фактора риска повреждения слуха.

Каковы последствия воздействия неблагоприятных факторов на слух у детей?

Химиопрепараты, применяемые в сочетании с антибиотиками (амикацин, гентамицин и др.) и мочегонными средствами, могут приводить к нейросенсорной тугоухости. Как правило, неблагоприятное воздействие развивается при введении высоких разовых доз химиопрепаратов или в результате накопительного эффекта. При этом в одних случаях развивается двусторонняя тугоухость, а в других — слух страдает только с одной стороны. Повреждения органа слуха, вызванные токсическим воздействием химических веществ, часто являются необратимыми. Наиболее подвержены нейросенсорной тугоухости дети первого года жизни, пациенты с нарушениями почечной функции и при наличии в семье случаев врожденной или приобретенной в молодом возрасте глухоты.

Последствия лучевого воздействия на орган слуха заключаются в развитии фиброза и рубцов в наружном и/или среднем ухе и/или формировании тугоподвижности слуховых косточек. При этом развивается кондуктивная тугоухость. Гибель волосковых клеток (при облучении височных костей) или слухового нерва (при подведении дозы ЛТ к опухолям височных долей и ствола головного мозга) приводят к нейросенсорной тугоухости. В результате могут повреждаться одно или оба уха в зависимости от области облучения. Кондуктивная тугоухость, развившаяся вследствие лучевых реакций, может быть излечима, а нейросенсорная, к сожалению, необратима.

Методы исследования слуха

Первичные исследования слуха обычно проводят-ся врачом-оториноларингологом, а при выявлении нарушений пациент направляется к сурдологу (про-фессиональный специалист в области нарушений слуха).

- Перед проведением исследования слуха врач осматривает пациента и при необходимости удаляет скопившуюся серу и эпителий.
- Самым простым и доступным способом исследо-вать слух является оценка шепотной и разговорной речи. Этот метод использует врач-оториноларинголог и для его проведения не требуется специальное обо-рудование.
- Дополнительно слуховая функция оценивается с помощью камертонов. Камертон – это прибор, который издает звук определенной частоты. Уста-навливая звучащий камертон на различные области черепа и ушной раковины, врач сравнивает длитель-ность распространения звука по слуховому нерву и по воздуху.
- Отоакустическая эмиссия – метод оценки функ-ции волосковых клеток. По одному каналу прибор подает звук в слуховой проход, а по второму улавлива-ет ответные колебания волосковых клеток. Метод не требует непосредственного участия пациента, подхо-дит для исследования детей и взрослых, в том числе и младенцев.
- Тимпанометрия проверяет состояние среднего уха и движение барабанной перепонки.
- Для оценки непосредственно слуховой функции используют аудиометрию. Во время аудиометрии человек надевает наушники, в которые подаются зву-ки разной частоты и громкости. Врач фиксирует отве-ты пациента. Этот метод сложно применять у детей дошкольного возраста, поэтому для них используется игровая аудиометрия, где вместе со звуками появля-ются различные картины. Игровая аудиометрия тре-бует терпения от исследователя.
- У детей раннего возраста, пациентов с нарушен-ным интеллектом, при затрудненном общении врача и больного используется методика исследования слу-ховых вызванных потенциалов. Во время ее выполне-ния проводится запись реакции мозга на различные звуки. Этот метод оценки слуха эффективен в состо-янии физиологического или медикаментозного сна.

Каковы симптомы тугоухости?

Симптомы тугоухости включают:

- Звон в ушах.
- Плохую слышимость при наличии фоновых шумов.
- Человек не обращает внимания на звуки (такие, как голоса, шум окружающего мира).
- Проблемы с успеваемостью в школе.
- У некоторых людей может не быть симптомов (начальные стадии тугоухости).

Когда необходимо проводить проверку слуха?

Во время проведения химиолучевой терапии про-

верка слуха должна выполняться на любом этапе лече-ния, сразу при подозрении на развитие тугоухости.

Проверять слух после завершения специального лечения необходимо ежегодно, потому что иногда тугоухость развивается отсрочено. При выявлении тугоухости пациенты наблюдаются у сурдолога и ото-риноларинголога. В этих случаях решается вопрос о коррекции. В зависимости от вида и степени туго-ухости пациенту могут быть предложены хирургиче-ское лечение или ношение слуховых аппаратов.

Что необходимо делать в случае обнаружения поте-ри слуха?

Лекарственное лечение тугоухости направлено на купирование воспаления, снижение токсического воздействия, улучшение кровоснабжения и передачи нервного импульса во внутреннем ухе и головном мозге. Лечение подбирается оториноларингологом индивидуально для каждого пациента, исходя из кон-кретной причины, вызвавшей нарушение слуха.

Слуховой аппарат делает звуки громче. Существует несколько видов слуховых аппаратов в зависимости от возраста пациента, степени потери слуха. Зауш-ный слуховой аппарат доступен в различных цветах, что способствует принятию его ребенком. Подростки и взрослые могут использовать внутриушную или внутриканальную модель. Важно не забывать вовремя менять батарейки в слуховых аппаратах.

Слуховые (аудио) инструкторы (также известные, как «FM-инструкторы») – это устройства, которые особенно полезны при обучении. Человек, который говорит (обычно учитель), использует микрофон, который передает звук через FM-радиоволны. Чело-век с потерей слуха носит приемник, который уси-ливает звук. Это устройство можно носить отдельно или прикрепить к слуховому аппарату, что позволяет человеку с потерей слуха четко слышать динамик даже в шумной среде.

Другие вспомогательные устройства, такие как телефонные усилители и телетайперы (TTY, Talk To You (teletype)), иногда также называются телефонны-ми устройствами для глухих (TDD, Telecommunications for the deaf). Для людей с потерей слуха выпускаются будильники, которые вибрируют, и детекторы дыма с мигающими огнями. Просмотр фильмов с субтитра-ми и Интернет являются полезными инструментами обучения и коммуникации для людей с потерей слуха, предоставляя такие возможности, как электронная почта, онлайн-обсуждение и доступ к информации через веб-сайты.

Кохлеарный (улитковый) имплантат позволяет слышать широкий диапазон звуков без существен-ных помех. Кохлеарный имплантат устанавливается во время хирургического вмешательства. Электрон-ное устройство размещается за ухом, а электроды навинчиваются во внутреннее ухо. Затем микрофон и речевой процессор используются для передачи зву-ка на электроды, при этом стимулируя слуховой нерв и позволяя мозгу воспринимать звуки. После установ-

ки кохлеарного имплантата необходимо пройти слуховой тренинг в течение определенного времени, чтобы научиться распознавать и интерпретировать звуки.

Альтернативные или дополнительные методы коммуникации — чтение по губам, язык жестов и сочетание языка жестов с движением губ используются для общения людей с потерей слуха тяжелой степени. Устная речь также может быть вариантом общения, но обычно требует интенсивного обучения.

Что я могу сделать, чтобы защитить свой слух?

- Во время химиолучевой терапии следить за строгим соблюдением баланса введенной и выведенной жидкости.
- Избегать самостоятельного введения (без назначения врача) любых лекарственных препаратов.
- Своевременное оповещение врача о любом нарушении в состоянии ребенка.
- Не заниматься самолечением простудных заболеваний и инфекций.
- Не использовать для очищения слуховых проходов ватные палочки и другие предметы. При появлении избыточной серы закапать в слуховой проход вазелиновое масло, перекись водорода или специальные капли.
- При возникновении насморка осторожно очищать нос, избегая интенсивного сморкания через оба носовых хода. Для высмаркивания прижать одно крыло носа к перегородке, а через другое выдуть струю воздуха с умеренной силой.
- Не высмаркиваться при горизонтальном расположении головы, так как это способствует забросу инфицированной слизи в слуховые трубы.
- Не промывать нос ребенку младшего возраста, когда он лежит горизонтально на спине, путем нагнетания жидкости в носовые ходы. Это тоже может привести к воспалению среднего уха!
- После завершения специального лечения обязательно исследовать слух. В случае выявления нарушений провести коррекцию. Учитывая возможные неблагоприятные последствия воздействия химиопрепаратов и облучения на слуховую функцию, оценку слуха следует проводить ежегодно.
- Помнить о неблагоприятном воздействии шума и вибрации на орган слуха.

Примеры предметов и видов деятельности, которые могут быть опасны для вашего слуха, представлены в таблице.

Бытовая техника	Род занятий/профессия	Развлечения/спорт
Бензопила	Пожарный	Охота
Пылесос	Строитель	Лодочная прогулка или водные лыжи
Газонокосилка	Фермер	Мотоциклетный спорт или езда на внедорожнике
Триммер или воздуходувка	Сотрудник аэропорта	Стереонаушники
	Водитель такси, грузовика, автобуса	Усилители звука
	Парикмахер (из-за постоянного воздействия громкого шума фена)	

Профилактика нарушений слуха

Если не удастся избежать воздействия громкого шума, вам может помочь:

- Ношение средств индивидуальной защиты слуха, таких как беруши или противошумные наушники.
- Ограничение периода воздействия громкого шума (например, если вы находитесь на концерте, переходите в более спокойную зону на некоторое время, чтобы дать вашим ушам отдохнуть).
- Для индивидуального прослушивания музыки используйте наушники, которые крепятся на специальном ободке. В этом случае уменьшается вредное воздействие звукового давления и снижается вероятность образования избыточного количества ушной серы.
- После завершения специального лечения необходимо совместно с врачом-педиатром составить индивидуальный график профилактических прививок неживыми вакцинами для снижения риска глухоты после перенесения детских инфекций.
- Для снижения риска развития отита проводите профилактику сезонных простуд.

Заключение, или зачем родителям знать о тугоухости?

Поддержание хорошего качества жизни излеченного ребенка — совместная задача детских онкологов, педиатров и родителей. Информирование о возможных рисках и последствиях специального лечения направлено на установление взаимопонимания между родителями и врачами, а также повышение осведомленности в вопросах профилактики и самоконтроля.

Юбилей А.Ф. Бровкиной

Академик А.Ф. Бровкина — выдающийся врач-офтальмолог, онкоофтальмолог, офтальмохирург, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ученый, основатель отечественной Школы онкоофтальмологии.

Родилась в Москве в 1930 г. В 1954 г. Алевтина Федоровна с отличием окончила лечебный факультет Первого Московского Ордена Ленина медицинского института.

В 1959 г. окончила клиническую ординатуру Московской глазной клинической больницы, где в 1953 г. под руководством Галины Григорьевны Зиангировой был открыт первый в стране кабинет офтальмоонкологии. Это направление заинтересовало Алевтину Федоровну. Свои первые работы она посвятила раку кожи век, затем диагностике патологии орбиты, по этой теме защитила кандидатскую (1965 г.), а затем и докторскую (1970 г.) диссертации.

В 1970 г. А.Ф. Бровкину пригласили в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца создавать отделение офтальмоонкологии. Вскоре вышел приказ об организации 14 центров офтальмоонкологии по всей стране, их работу курировала и координировала Алевтина Федоровна: она приезжала, проводила обучение, консультировала больных.

С 1993 г. возглавляемый ею отдел стал Всероссийским центром офтальмоонкологии и радиологии — крупнейшим в стране.



В 2000 г. А.Ф. Бровкину избрали членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, а в 2005 г. она стала ее действительным членом.

В 2004 г. она вернулась на кафедру офтальмологии в Российскую медицинскую академию профессионального образования, в Офтальмологическую клиническую больницу на должность профессора кафедры офтальмологии.

В 2014 г. больница вошла в состав Городской клинической больницы им. С.П. Боткина и получила статус Московского городского офтальмологического центра, в рамках которого продолжает работу Городской центр новообразований органа зрения.

Профессор А.Ф. Бровкина — автор более 420 научных работ, 18 из которых это монографии и учебники для студентов вузов. Алевтина Федоровна была руководителем 32 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Она создала научную школу и первый отечественный учебник по онкологической офтальмологии. Алевтина Федоровна входит в состав многих научных обществ, является членом редакционных коллегий специализированных офтальмологических журналов.

Труд А.Ф. Бровкиной высоко оценен правительством нашей страны. В 1984 г. она была удостоена Государственной премии Советского Союза, а в 2002 г. — премии Правительства России. Награждена орденом Дружбы народов.

Глубокоуважаемая Алевтина Федоровна!

Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России от всей души поздравляет Вас с юбилеем!

Вы — создатель российской офтальмоонкологической школы, лауреат престижных премий, академик РАМН и РАН. Ваши научные достижения высоко оценены в научном мире, правительством СССР и России, Вашими коллегами и учениками.

Алевтина Федоровна, Вы избрали одну из самых драматичных в офтальмологии научную и практическую деятельность, от Вашего мастерства как хирурга в первую очередь зависело и зависит не только сохранение функционирующего органа зрения, но и жизнь онкологического больного.

Уверены, к нашим поздравлениям присоединятся все, кому Вы сохранили жизнь, и те, кого Вы лечите сейчас. Мы очень ценим высочайшую требовательность к себе, радение за дело, которому служите многие годы, справедливое и честное отношение к коллегам, пациентам и студентам, готовность в любую минуту прийти на помощь.

Ваш талант учителя-руководителя помог Вашим ученикам перенять навыки мастерства, многие из них



В.Г. Поляков и А.Ф. Бровкина

V.G. Polyakov and A.F. Brovkinina

стали продолжателями Вашего дела на разных должностях, в том числе руководят отделениями и целыми отделами!

От всего нашего коллектива желаем Вам крепкого здоровья, жизнелюбия, новых свершений, а родным, друзьям, коллегам и ученикам — ощущения счастья как можно дольше быть рядом с Вами!

XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

С 23 по 25 апреля 2020 г. в формате онлайн состоялся XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, в котором приняли участие специалисты из 26 стран мира.

В рамках Съезда прошла детская сессия, на кото-

рой выступили специалисты из России, Белоруссии, Казахстана и Азербайджана. Доклады были посвящены вопросам лечения солидных злокачественных новообразований у детей, лейкозов и лимфом, а также технологиям сопроводительной терапии.

В Республиканской детской клинической больнице им. Е.П. Глинки в Грозном открылось отделение детской онкологии и гематологии

20 августа 2020 г. в главном детском клиническом центре Чеченской республики — ГБУ «Республиканская детская клиническая больница (РДКБ) имени Е.П. Глинки» — открылось отделение онкологии и гематологии.

По случаю запуска нового отделения в больнице прошел День открытых дверей, в рамках которого специалистами под руководством академика РАН В.Г. Полякова проконсультированы более 35 детей. Кроме того, был подписан договор «О научном, клиническом и образовательном сотрудничестве» между НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и РДКБ им. Е.П. Глинки.



Открытие отделения онкологии и гематологии
Opening of the Department of Oncology and Hematology

Научно-образовательный круглый стол «Гемангиомы у детей»

В конце июня на Первом медицинском канале состоялась онлайн-трансляция научно-образовательного круглого стола «Гемангиомы у детей», который прошел при поддержке компании Pierre Fabre. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области гемангиом: академик РАН А.Г. Румянцев, д.м.н. Т.С. Бельшева, к.м.н. К.И. Киргизов, к.м.н. Д.Б. Хестанов, д.м.н. Н.П. Котлукова, д.м.н. В.В. Рогинский, д.м.н. Ю.А. Поляев, д.м.н. С.А. Кулева, к.м.н. Е.К. Донюш и многие другие. Во время круглого стола обсуждались подходы к диагностике и лечению гемангиом, сосудистых аномалий, проблемы в лечении инфантильной гемангиомы, вопросы безопасности применения пропранолола у детей, финансирование медицинской помощи при гемангиомах, а также последующие этапы и сроки создания клинических рекомендаций по лечению этого заболевания в России.

По результатам круглого стола будет подготовлена резолюция с предложениями по патогенетической терапии гемангиом.

Посмотреть все материалы круглого стола можно на YouTube-канале РОО НОДГО.



ИНФАНТИЛЬНАЯ ГЕМАНГИОМА*

ОДОБРЕН
к применению**


ГЕМАНГИОЛ®
пропранолол
Новый стандарт терапии

ИНФАНТИЛЬНАЯ
ГЕМАНГИОМА



*Для инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии.

**Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол®.



Pierre Fabre

ЭКОНОМИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ* ВЫБОР АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ТПО¹

Препарат группы агонистов рецепторов ТПО, имеющий **ЧЕТЫРЕ** показания к применению в РФ²

1. Препарат Револейд® показан для лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), длящейся 6 и более месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикоидными, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений.²
2. Препарат Револейд® показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона.²
3. Препарат Револейд® показан в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией у пациентов с тяжелой апластической анемией (ТАА) в возрасте 3 лет и старше.²
4. Препарат Револейд® показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с тяжелой апластической анемией, у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию.²

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РЕВОЛЕЙД®

Элтромбопаг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг. РУ № ЛСР-010032/09. Примечание: Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению! **ПОКАЗАНИЯ.** Препарат Револейд® показан для лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), длящейся 6 и более месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикоидными, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений. Препарат Револейд® показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона. Препарат Револейд® показан в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией у пациентов с тяжелой апластической анемией (ТАА) в возрасте 3 лет и старше. Препарат Револейд® показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с тяжелой апластической анемией, у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Режим дозирования подбирают индивидуально на основании количества тромбоцитов у пациентов. Рекомендованная начальная доза препарата Револейд® составляет 25-50 мг 1 раз в сутки. Необходим регулярный мониторинг и индивидуальная коррекция дозы препарата. В зависимости от группы пациентов, которым назначен препарат, и показаний к его применению, поддерживающая доза не должна превышать 75-150 мг. Особые группы пациентов: Безопасность и эффективность применения препарата Револейд® у детей с хроническим ВГС или ТАА не установлены. Клинически значимых различий в безопасности применения препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше не выявлено. Пациенты с нарушением функции почек: препарат Револейд® следует применять с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациента. Пациенты с нарушением функции печени: препарат Револейд® следует применять с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациента, рекомендованная начальная доза препарата Револейд® у данной категории пациентов составляет 25 мг 1 раз в сутки. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к элтромбопагу или любому другому компоненту препарата. Мендиспастический синдром (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у данной категории пациентов), см. раздел «Особые указания». Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст младше 3 лет (для данной лекарственной формы). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Применение элтромбопага может вызвать отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, тяжелые гепатологические явления и поражение печени с возможным летальным исходом. Демонстрация функции печени (применение с интерферонами) у пациентов с хроническим ВГС и циррозом печени при лечении интерферонами альфа может существовать риск демонстрации функции печени, в некоторых случаях с летальным исходом. Пациенты должны тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов демонстрации функции печени. Тромбоцитоз/тромбоцитопения/тромбоцитопения. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска тромбоцитопении. Следует тщательно контролировать содержание тромбоцитов и рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене элтромбопага, если содержание тромбоцитов превышает целевые значения. Повышен риск развития кровотечения после прекращения лечения. Содержание тромбоцитов необходимо ежедневно контролировать на протяжении 4 недель после отмены препарата. Риск развития и прогрессирования злокачественных новообразований. Пациенты с катарактой: рекомендуется плановый мониторинг пациентов на предмет развития катаракты. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременность. Применение препарата при беременности противопоказано. Применение препарата при беременности возможно лишь в том случае, когда потенциальный риск для плода оправдан ожидаемой пользой для матери. Лактация. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о продолжении/временном прекращении терапии препаратом исходя из пользы грудного вскармливания для ребенка и ожидаемой пользы терапии для матери. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Нежелательные реакции (перечислены в соответствии с частотой встречаемости): Пациенты с ИТП. Очень частые (≥ 10%): назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей. Частые (1-10%): фарингит, инфекции мочевыводящих путей, парезы/спазмы глаза, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота, тошнота, диарея, изъязвление слизистой оболочки полости рта, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), гипербилирубинемия, отклонение показателей функции печени от нормальных значений, алоpecia, сыпь/боль в спине, боль в грудной клетке/костно-мышечного характера, костно-мышечная боль, миалгия, артралгия, мышечный спазм, боль в костях, боль в конечностях, ощущение тяжести, ринит, боль в животе, зубная боль, кашель, боль в ротоглотке, ринорей, лихорадка. Пациенты с хроническим ВГС. Очень частые (≥ 10%): анемия, снижение аппетита, бессонница, головная боль, кашель, тошнота, диарея, зуд, алоpecia, миалгия, дисурия, повышенная утомляемость, гипертермия, лихорадка, астения, периферический отек, гриппоподобное заболевание, озноб. Частые: инфекция мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, грипп, оральный герпес, гастроэнтерит, фарингит, злокачественные новообразования печени, лимфоцитоз, гемолитическая анемия, гиперликемия, патологическое уменьшение массы тела, депрессия, тревога, нарушение сна, состояние спутанности сознания, возбуждение, головокружение, нарушение внимания, дисгевзия, печеночная энцефалопатия, летаргия, нарушение памяти, парезы/спазмы, катаракта, эксудаты сетчатки, сухость глаза, жутушность слез, ретикулярное кровоизлияние, головноекружение, ощущение сердцебиения, одышка, боль в ротоглотке, одышка при физической нагрузке, продуктивный кашель, рвота, асцит, боль в животе, боль в верхних отделах живота, диспепсия, сыпь/боль во рту, зуд, вздутие живота, зубная боль, стоматит, газростаз/гастральная рефлюксная болезнь, геморрой, дискомфорт в животе, гастрит, артериальное расширение вен пищевода, атрофический стоматит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гипербилирубинемия, желтуха, тромбоцитопения, анемия, печеночная недостаточность, печеночное поражение печени, сыпь, сыпь/боль/жжение, зудящие кожные высыпания, эритема, гипергидроз, генерализованный зуд, ночная потливость, покраснение кожи, артрит, мышечные спазмы, боль в спине, боль в конечностях, костно-мышечная боль, боль в костях, раздражительность, боль, недомогание, реакция в месте инъекции, неадекватная боль в грудной клетке, отек, сыпь в месте инъекции, дискомфорт в грудной клетке, зуд в месте инъекции, увеличение концентрации билирубина в крови, уменьшение массы тела, лейкопения, уменьшение концентрации гемоглобина, уменьшение количества нейтрофилов лейкоцитов, увеличение международного нормализованного отношения, увеличение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), гиперликемия, уменьшение концентрации альбумина в крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Пациенты с ТАА. Очень частые (≥ 10%): головная боль, кашель, одышка, боль в животе, диарея, тошнота, повышенная активность трансаминаз, кровоточивость, артралгия, мышечный спазм, боль в конечностях, головокружение, утомляемость, фебрильная нейтропения, гипертермия. Частые (1-10%): нарушение окраски кожных покровов, включая гиперпигментацию. Нежелательные реакции с возрастной частотой. Очень частые (≥ 10%): гипербилирубинемия. Нежелательные реакции по данным пострегистрационного наблюдения: Редкие (0,01-0,1%): тромбоцитическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью. Неизвестно: нарушение окраски кожных покровов. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Рутингидрат следует рассматривать вопрос о снижении дозы рутингидрата, а также проводить тщательный мониторинг. При комбинированном применении элтромбопага и прочих субстратов полипептидных транспортеров органических анионов (OATP1B1) и BCRP следует соблюдать осторожность. Циклоспорины (ингибиторы BCRP): ежедневный контроль в течение 2-3 недель, возможно возникновение необходимости в увеличении дозы элтромбопага. Поливалентные каталаны (образование каталанских комплексов): препарат Револейд® следует принимать, по крайней мере, за 2 часа до или через 4 часа после приема продукта, содержащих поливалентные каталаны. Лопинавир/ритонавир: следует соблюдать осторожность, необходим тщательный контроль количества тромбоцитов ежедневно в течение 2-3 недель. **НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ**

* Анализ «влияния на бюджет» показал, что применение препарата элтромбопаг позволяет существенно снизить бюджетные расходы системы здравоохранения на терапию хронической ИТП при сохранении эффективности и безопасности терапии.

¹ Падущкина Е. А., Фролов М. Ю., Шуваев В. А., Рогов В. А. Фармакоэкономический анализ применения агонистов рецепторов тромбопоэтина для терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых. «Качественная клиническая практика», № 1 2018, стр. 4-13. ² Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд® ЛСР-010032/09 на 31.08.2020.