

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 7
Vol.
№

4

2020

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Практические вопросы
детской онкологии-гематологии
Practical questions
of pediatric oncology-hematology

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

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. № 4. 1—104.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 7
№ 4
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 биологии 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 отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии 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 иммунологии им. Дмитрия Рогачева 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. № 4. 1–104.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

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

Vol. 7
№
2020

4

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 the Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children 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 at 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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ	14
-------------------	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.Л. Ушакова, А.С. Волкова, О.В. Горовцова, А.А. Яровой, В.А. Яровая, Е.С. Котова, Н.В. Матинян, А.А. Цинцадзе, И.А. Трофимов, И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин, В.Г. Поляков Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой	15
М.А. Логинова, И.В. Парамонов Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоетических стволовых клеток	35
О.А. Петина, Н.В. Матинян Влияние выбора способа периоперационного обезболивания на возможность раннего начала энтерального питания как части ранней реабилитации в детской лапароскопической онкохирургии	43

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Фоченкова, Г.Г. Радулеску, Н.А. Рысев, И.С. Клецкая, Д.М. Коновалов, М.Б. Белогузова Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев. Обзор литературы	48
В.Н. Константинова, Т.А. Андреева, А.В. Ким Перспективы использования пролонгированных препаратов концентратов фактора свертывания крови IX в лечении гемофилии В	56
О.В. Шумакова, Е.В. Грошева, Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, А.П. Казанцев, Н.В. Матинян, К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева Современный взгляд на оценку и коррекцию нутритивного статуса детей первого года жизни с опухолевыми новообразованиями	62
Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков Терапия редких коагулопатий	71
А.И. Валеев, А.А. Малов Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике злокачественных новообразований костей. Современное состояние вопроса	77

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов Органосохраняющие операции как приоритетное направление в комбинированном лечении пациентов с саркомами костей	82
Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам диагностики и терапии у пациентов с гемангиомами	86
Положения для подготовки клинических рекомендаций по результатам Совета экспертов от 03.07.2020	88

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции	92
Поздние эффекты со стороны полости рта (стоматологические нарушения)	93

НАША ИСТОРИЯ

Детскому онкологическому отделению Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического) — 30 лет	96
---	----

НАШИ ЮБИЛЕИ

Юбилей А.П. Шапочника	99
-----------------------------	----

НЕКРОЛОГ

Памяти О.В. Вужлаковой	100
------------------------------	-----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Победители премии «За верность профессии — 2020»	101
XIV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»	104
V Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей	104
Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	104
Заседание научного общества по онкохирургии в детской онкологии	104
I объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2020»	104

CONTENTS

FROM EDITION 14

ORIGINAL STUDIES

- T.L. Ushakova, A.S. Volkova, O.V. Gorovtsova, A.A. Yarovoy, V.A. Yarovaya, E.S. Kotova, N.V. Matinyan, A.A. Tsintsadze, I.A. Trofimov, I.V. Pogrebnyakov, B.I. Dolgushin, V.G. Polyakov*
The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma 15
- M.A. Loginova, I.V. Paramonov*
Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells 35
- O.A. Petina, N.V. Matinyan*
Influence of the choice of the method of perioperative analgesia on the possibility of early initiation of enteral nutrition as part of early rehabilitation in pediatric laparoscopic oncosurgery 43
- V.A. Fochenkova, G.G. Radulesku, N.A. Rysev, I.S. Kletskeya, D.M. Konovalov, M.B. Belogurova*
Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. Review of literature 48

LITERATURE REVIEWS

- V.N. Konstantinova, T.A. Andreeva, A.V. Kim*
Prospects for the use of prolonged concentrates of blood clotting factor IX in the treatment of hemophilia B 56
- O.V. Shumakova, E.V. Grosheva, G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan, K.I. Kirgizov, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva*
A modern view of assessment and correction of the nutritional status in infants with tumor neoplasms 62
- D.B. Florinskiy, P.A. Zharkov*
Treatment of rare bleeding disorders 71
- A.I. Valeev, A.A. Malov*
The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of malignant bone neoplasms. Current state of an issue 77

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

- A.Z. Dzampaev, D.V. Nisichenko, D.B. Hestanov*
Limb salvage surgery as a priority direction in the combined treatment of bone sarcomas 82
- Expert Council Resolution on Current Diagnostic Issues and Therapy in Patients with Hemangiomas 86**
- Provisions for the preparation of clinical guidelines based on the results of the Expert Council dated 07/03/2020 88**

CONTENTS

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition	92
Late oral effects (dental disorders)	93

OUR HISTORY

Pediatric Oncology Department of Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) – 30 years	96
--	----

OUR ANNIVERSARIES

Anniversary A.P. Shapochnik	99
-----------------------------------	----

OBITUARY

In memory of O.V. Vuzlakova	100
-----------------------------------	-----

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

The winners of the prize “For loyalty to the profession – 2020”	101
XIV International Symposium “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cell Therapy”, dedicated to the memory of R.M. Gorbacheva	104
V School for the Diagnosis and Treatment of Embryonic Tumors	104
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions”	104
Meeting of the Scientific Society for Oncosurgery in Pediatric Oncology	104
I Joint Congress of NODGO and RODO “Actual Problems and Prospects for the Development of Pediatric Oncology and Hematology in the Russian Federation – 2020”	104

Дорогие друзья и коллеги!

В преддверии Нового года от души поздравляем всех с праздником и выражаем благодарность за то, что этот год вы провели с нами. Спасибо за проявленное внимание и интерес к нашему изданию и деятельности объединенного профессионального сообщества НОДГО и РОДО.

В 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 мы столкнулись с новыми вызовами, которые достойно преодолели. Несмотря на все трудности, пандемии не удалось разрушить главное — сплоченность сообщества детских онкологов и гематологов. Мы не только успешно провели ряд образовательных мероприятий (семинары, школы и др.), но и сохранили практику ежегодных Конгрессов. Так, впервые в формате онлайн 23–25 ноября 2020 г. был блестяще проведен I объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2020». За 3 рабочих дня мероприятие посетили более 1300 человек.

Особо стоит отметить выход специального номера РЖДГО, посвященного COVID-19. А благодаря вашей активности рейтинг журнала растет год от года.

Дорогие друзья! Подводя итоги уходящего года, мы открыто говорим о наших проблемах и искренне радуемся победам! Мы должны идти вперед, делиться опытом, расширять горизонты на благо здоровья и благополучия детей России!

Редакция РЖДГО

Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой

Т.Л. Ушакова^{1,2}, А.С. Волкова¹, О.В. Горовцова¹, А.А. Яровой³, В.А. Яровая³, Е.С. Котова³, Н.В. Матинян^{1,4},
А.А. Цинцадзе¹, И.А. Трофимов¹, И.В. Погребняков¹, Б.И. Долгушин¹, В.Г. Поляков^{1,2,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Введение. Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки, выживаемость при интраокулярной форме достигает 99 %. По мнению исследователей, факторами риска возникновения рефрактерной или рецидивной формы РБ являются размеры опухоли при первичной диагностике (более 15 мм), возраст ребенка во время дебюта заболевания (до 1 года), билатеральная РБ, наличие субретинальных и витреальных отсевов. Если для успешного лечения интраокулярной рефрактерной или рецидивной РБ не применимы методы локального разрушения опухоли, тогда прибегают ко 2-й линии полихимиотерапии в качестве альтернативы энуклеации.

Разрабатываются и применяются новые варианты локальной химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии (гамма-нож). К традиционной ЛТ как методу органосохраняющего лечения в настоящее время отношение исследователей отрицательное в связи с серьезными последствиями (асимметрия лицевого скелета и вторичные радиоиндуцированные опухоли).

Цель исследования — повышение эффективности органосохраняющего лечения у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей интраокулярной РБ.

Материалы и методы. В период с 10.2018 по 12.2019 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина трехкомпонентная селективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) проведена 15 пациентам (15 глаз) в возрасте от 11 до 52 месяцев. Первично пораженные РБ глаза (n = 15) соответственно классификации IIRC (Murphree) имели следующие группы: группа В — 1 случай, группа С — 3, группа D — 7 и группа E — 4 глаза. Все больные первично получили интенсивную комбинированную консервативную терапию: в 11 (73 %) из 15 случаев — системную полихимиотерапию VEC (винкристин, этопозид, карбоплатин); в 13 (86 %) из 15 — СИАХТ мелфаланом, всем пациентам дополнительно применялась двухкомпонентная СИАХТ в сочетании мелфалана с топотеканом. В отдельных наблюдениях к лечению была добавлена локальная терапия в виде интравитреальной ХТ (ИВХТ): 6 (40 %) из 15 пациентов в виде монотерапии мелфаланом и в 1 (6 %) случае применялось одновременное введение мелфалана с топотеканом. Также у некоторых больных использовалась дополнительная локальная офтальмологическая терапия: транспупиллярная термотерапия (ТТТ) — у 6 из 15, в том числе в сочетании с криодеструкцией (КД) — у 1 и в сочетании с брахитерапией — у 1 пациента. При этом неполная регрессия опухоли (рефрактерная форма заболевания) отмечена у 7 из 15 больных, а рецидивирующее течение болезни — у 8 из 15. Неполная регрессия опухоли и рецидивирующее течение РБ стали причинами назначения трехкомпонентной СИАХТ с использованием карбоплатина, мелфалана и топотекана в комбинации с ИВХТ при выраженном эндофитном росте РБ в качестве альтернативы облучению и энуклеации глаза.

Результаты. Среднее количество курсов трехкомпонентной СИАХТ составило $1,46 \pm 0,63$ (диапазон — 1–3). Комбинация СИАХТ с ИВХТ проведена 3 из 15 пациентов. Все дети (n = 15) живы со средним сроком наблюдения от начала первичного лечения $23,92 \pm 15,68$ (10–64) мес. Один из 15 пациентов потерял из-под наблюдения в связи с желанием родителей лечиться за рубежом. Известно, что ребенок жив, но нет данных о состоянии его здоровья. Дополнительное лечение после интенсификации СИАХТ потребовалось 9 из 14 больных. Для консолидации полученного эффекта в виде полной регрессии в 2 случаях проведены заключительные курсы ИВХТ. В связи с наличием остаточной опухоли и/или интраокулярного прогрессирования и/или появления новых очагов 1 из 9 пациентов проведены ИВХТ и ТТТ, 2 из 9 — ИВХТ, СИАХТ, КД, ТТТ. В 4 из 9 случаев выполнена энуклеация, причем в 2 из 4 наблюдений операция проведена после продолжения попытки органосохраняющего лечения: КД и ТТТ (n = 1) и ИВХТ, КД, ТТТ и БТ (n = 1). Ни одному ребенку дистанционная ЛТ не проводилась. Не отмечено ни одного случая инсульта после СИАХТ. Удалось сохранить 10 (71,4 %) из 14 глаз с острой зрения: предметное зрение — в 4 (40 %) из 10 наблюдений, фиксация взгляда — в 3 (30 %) из 10 и светоощущение — в 3 (30 %) из 10. Средний срок наблюдения от окончания трехкомпонентной СИАХТ у 14 пациентов составил $13,57 \pm 5,27$ (6–22) мес.

Заключение. Таким образом, трехкомпонентная СИАХТ эффективна и безопасна для пациентов с рефрактерной и рецидивной РБ, о чем свидетельствуют высокий процент сохраненных глаз и наличие зрительных функций от светоощущения до предметного зрения.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, рефрактерная и рецидивная формы ретинобластомы, селективная интраартериальная химиотерапия, местные методы лечения

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровый А.А., Яровaya В.А., Котова Е.С., Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Трофимов И.А., Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):15–34.

The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma

T.L. Ushakova^{1,2}, A.S. Volkova¹, O.V. Gorovtsova¹, A.A. Yarovoy³, V.A. Yarovaya³, E.S. Kotova³, N.V. Matinyan^{1,4}, A.A. Tsintsadze¹, I.A. Trofimov¹, I.V. Pogrebnyakov¹, B.I. Dolgushin¹, V.G. Polyakov^{1,2,4}

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ³National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Retinoblastoma (RB) is a malignant tumor of the retina, the survival rate for the intraocular form reaches 99 %. According to the researchers, the risk factors for the occurrence of refractory or recurrent forms of RB are the size of the tumor at primary diagnosis (more than 15 mm), the child's age at the onset of the disease (up to one year), bilateral RB, and the presence of subretinal and vitreal screenings. If methods of local destruction of the tumor are not applicable for the successful treatment of intraocular refractory or recurrent RB, then they resort to the second line of polychemotherapy as an alternative to enucleation. New versions of local chemotherapy and radiation therapy (gamma knife) are being developed and applied. Nowadays, researchers have a negative attitude towards traditional radiation therapy (EBRT) as a method of organ-preserving treatment due to serious consequences (asymmetry of the facial skeleton and second radio-induced tumors).

Aim of the study – to increase the effectiveness of organ-preserving treatment in patients with refractory or recurrent intraocular RB.

Materials and methods. In the period from 10.2018 to 12.2019 at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology it was received three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) in 15 patients (15 eyes) aged 11 to 52 months. Eyes initially affected by RB ($n = 15$), according to the IIRC (Murphree) classification, had the following groups: group B in 1 case, group C in 3, group D in 7, and group E in 4 eyes. It should be noted that all patients initially received intensive combined conservative therapy: in 11 (73 %) of 15 cases – systemic chemotherapy VEC; in 13 (86 %) of 15 – SIAC with melphalan, in all cases, additionally, two-component SIAC was used in combination with melphalan with topotecan. In some cases, local therapy in the form of intravitreal chemotherapy (IVIC) was added to the treatment of 6 (40 %) of 15 patients in the form of melphalan monotherapy and in one case (6 %) a doublet was used in combination with melphalan and topotecan. Also, in some patients, additional local ophthalmic therapy was used: transpupillary thermotherapy (TTT) in 6 out of 15 patients, including in combination with cryotherapy (CT) in 1 patient and in combination with brachytherapy (BT) in one case. At the same time, incomplete tumor regression (refractory form of the disease) was noted in 7 out of 15, and a recurrent course of the disease – in 8 out of 15 patients. Incomplete tumor regression and recurrent RB were the reasons for the appointment of a three-component SIAC using carboplatin, melphalan and topotecan, in combination with IVIC with pronounced endophytic growth of RB, as an alternative to irradiation and enucleation of the eye.

Results. The average number of three-component SIAC courses was 1.46 ± 0.63 (rang 1–3). The combination of SIAHT with IVHT was performed in 3 out of 15 patients. All children ($n = 15$) are alive with a median period of follow-up of 23.92 ± 15.68 (10–64) months. One in 15 patients was lost from observation due to their parents' desire to be treated abroad. It is known that the child is alive, but there is no data on the condition of his eyes. 9 out of 14 patients needed additional treatment after SIAC intensification. To consolidate the resulting effect as a full regression in 2 cases, the final IVIC courses were conducted ($n = 2$). In connection with the presence of residual tumor and/or intraocular progression and/or appearance of new lesions in 1 of 9 patients were IVIC and TTT, 2 of 9 – IVIC, SIAC, CT, TTT. In 4 out of 9 cases, enucleation was performed, and in 2 out of 4 – the operation was performed after continuing the attempt of organ-preserving treatment: after CT and TTT ($n = 1$) and IVIC, CT, TTT and BT ($n = 1$). No child was given ERBT. There were no cases of stroke after SIAC. We managed to save 10 (71.4 %) of 14 eyes with visual acuity: object vision in 4 (40 %) out of 10, eye fixation in 3 (30 %) out of 10, and light perception in 3 (30 %) out of 10 cases. The average follow-up period from the end of three-component SIAC in 14 patients was 13.57 ± 5.27 (6–22) months.

Conclusion. Thus, the three-component SIAC is effective and safe for patients with refractory and recurrent retinoblastoma, as evidenced by a high percentage of retained eyes and the presence of visual functions from light perception to object vision.

Key words: children, retinoblastoma, refractory and recurrent forms of intraocular retinoblastoma, selective intra-arterial chemotherapy, local treatment methods

For citation: Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Matinyan N.V., Tsintsadze A.A., Trofimov I.A., Pogrebnyakov I.V., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):15–34.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

А.С. Волкова: врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

О.В. Горюцова: врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

А.А. Яровой: д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

В.А. Яровая: врач-офтальмолог, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: verandreevna@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-код: 4000-0180

Е.С. Котова: аспирант отделения офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: elenkotenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-код: 9605-2491

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657

А.А. Цинцадзе: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: anestesia228@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

И.А. Трофимов: врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ экспериментальной и клинической радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: igor.trofimov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>, SPIN-код: 6796-0328

И.В. Погребняков: к.м.н., и.о. заведующего отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ экспериментальной и клинической радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: i.pogr@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4587-4153>, SPIN-код: 2533-4861

Б.И. Долгушин: академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ экспериментальной и клинической радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dolgushinb@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>, SPIN-код: 2623-8259

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

A.S. Volkova: Resident 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: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

O.V. Gorovtsova: Ophthalmologist Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-code: 1606-1039

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), Head of Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

V.A. Yarovaya: Ophthalmologist Fellow of the Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-code: 4000-0180

E.S. Kotova: Ophthalmologist Fellow of the Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: elenkotenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-code: 9605-2491

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657

A.A. Tsintsadze: Cand. of Sci. (Med.), Anaesthesiologist Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anestesia228@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

I.A. Trofimov: Interventional Radiologist of Interventional Radiology Department of Clinical and Experimental Radiology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor.trofimov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>, SPIN-code: 6796-0328

I.V. Pogrebnyakov: Cand. of Sci. (Med.), Acting Head of the Interventional Radiology Department, Interventional Radiologist of Clinical and Experimental Radiology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.pogr@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4587-4153>, SPIN-code: 2533-4861

B.I. Dolgushin: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Clinical and Experimental Radiology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dolgushinb@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>, SPIN-code: 2623-8259

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: участие в разработке концепции лечения, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование
А.С. Волкова: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, участие в формировании статьи, составление и перевод резюме
О.В. Горюцова: ведение пациентов, сбор данных, подготовка иллюстративного материала
А.А. Яровой: участие в разработке концепции лечения, проведение локальной офтальмологической терапии, сбор данных, научное редактирование статьи
В.А. Яровая: участие в разработке концепции лечения, сбор данных
Е.С. Котова: сбор данных
Н.В. Матинян: сбор данных, написание и редактирование текста статьи
А.А. Цинцадзе: анестезиологическое обеспечение СИАХТ, сбор данных
И.А. Трофимов, И.В. Погребняков: проведение СИАХТ, сбор данных
Б.И. Долгушин: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи
В.Г. Поляков: участие в разработке концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.L. Ushakova: participation in the development of the treatment concept, the collection of information, article design development, the formation of the article and its writing, literary editing
A.S. Volkova: data collection, review of publications on the topic of the article, participating in the formation of the article, composing and translating a resume
O.V. Gorytsova: patient management, data collection, preparation of illustrative material
A.A. Yarovoy: participation in the development of the treatment concept, local ophthalmic therapy, data collection, scientific edition of the article
V.A. Yarova: participation in the development of the treatment concept, data collection
E.S. Kotova: data collection
N.V. Matinyan: data collection, writing and correction of the article
A.A. Tsintsadze: anesthesiological support of SIAC, data collection
I.A. Trofimov, I.V. Pogrebnyakov: conducting SIAC, data collection
B.I. Dolgushin: participation in the development of the treatment concept, scientific editing of the article
V.G. Polyakov: participation in the development of the treatment concept, article design development, scientific editing of the article

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

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

Введение

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки глаза нейроэктодермального происхождения. Выживаемость пациентов с интраокулярной РБ, по данным М. Nazeripour, составляет 99 % с 90 % вероятностью сохранения зрительных функций хотя бы в одном глазу, что связано с отказом от органосохраняющих ликвидационных способов лечения в пользу консервативного ведения пациента [1–3].

Залогом успешного органосохраняющего лечения является раннее выявление продолженного роста опухоли или возникновения новых интраокулярных опухолевых фокусов РБ.

Факторами риска для рецидива интраокулярной РБ, по мнению некоторых авторов, являются:

1. Большие размеры опухоли при первичной диагностике: в частности, в исследовании J. Berry et al. (2019) указывается отсутствие рецидивов у пациентов с изначальным размером опухоли менее 6 мм [4]; Shields et al. (2020) в качестве фактора риска появления ретинальных и витреальных отсеков указывают диаметр опухоли более 15 мм.
2. Билатеральность РБ [4].
3. Дебют заболевания в раннем возрасте (до 12 месяцев) [5].
4. Наличие субретинальных и витреальных отсеков [6].

Появление субретинальных и интравитреальных отсеков после проведенного органосохраняющего лечения, по мнению исследователей, связано с ограниченной проницаемостью субретинального пространства и стекловидного тела для химиопрепаратов вследствие их аваскулярности; субретинальные отсеки находятся в анатомически труднодоступном для

лечения пространстве, что приводит к неэффективности локальной терапии [7, 8].

В терапии внутриглазных рецидивов РБ, а также рефрактерной РБ могут быть использованы различные методы. Эффективно применяются офтальмологические локальные методы разрушения опухоли: криодеструкция (КД), транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия (БТ). Ограничения в применении локальной офтальмологической терапии (ЛокТ) связаны с локализацией и размерами внутриглазной опухоли.

КД позволяет разрушать очаги РБ преэкваториальной и экваториальной локализации путем воздействия низких температур на опухолевый очаг. В качестве хладагента используются жидкий азот или углекислота. При воздействии низких температур происходит денатурация белка, что ведет к изменению рН, и, как следствие, к набуханию и разрушению опухолевой клетки. КД применяется при опухолях диаметром не более 3,5 мм и толщиной не более 4 мм. Противопоказания к КД — обсеменение стекловидного тела, локализация опухоли в области переднего отрезка глаза [9–11].

ТТТ — неинвазивная и малотравматичная методика воздействия на опухоль с помощью инфракрасного лазера. Прогревание опухолевых клеток до 42–45 градусов по Цельсию приводит к запуску процессов апоптоза. ТТТ можно использовать для воздействия на ретинальные очаги РБ диаметром не более 3 мм, толщиной не более 3 мм и расположенных более чем в 3 мм от центральной ямки и минимум в 1,5 мм от диска зрительного нерва (ДЗН), что необходимо для максимального сохранения зрительных функций.

В зарубежной и отечественной литературе описан особый аспект применения ТТТ — воздействие на очаги резистентной и рецидивной РБ с использованием термосенсибилизаторов [10, 12].

БТ — метод, позволяющий разрушать опухоль при помощи локального облучения радиоактивными офтальмоаппликаторами. В России в качестве офтальмоаппликаторов наиболее часто используют изотопы стронция и рутения [12]. БТ может применяться в качестве первичного метода лечения для опухолей, расположенных спереди от экватора, диаметром не более 16 мм, толщиной не более 5 мм. Допустимо ограниченное количество интравитреальных опухолевых отсеков на расстоянии не более 2 мм от вершины опухоли. Эффективно применяется в качестве терапии 2-й линии в целях консолидации очагов, а также при неудачах других видов ЛокТ [9–11]. Перечисленные методы с успехом могут применяться как в монотерапии, так и в сочетании при необходимости, например, при мультифокальной РБ [10, 12].

Протонная лучевая терапия (ПЛТ) — вариация лучевой терапии (ЛТ), особенность которой заключается в минимизации лучевого воздействия на здоровые ткани (в частности, кости лицевого черепа, образующие стенки глазницы) и фокусировании лучевого пучка на очаге РБ. Число источников литературы, посвященных эффективности ПЛТ в лечении интраокулярной РБ, а также определению показаний для использования этого метода, ограничено. ПЛТ предлагается как консолидирующая терапия после системной полихимиотерапии (ПХТ), когда применение других органосохраняющих методов лечения неэффективно [13].

Еще в 1976 г. в Онкологическом центре (ныне — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) комбинированная химиолучевая терапия была освоена и внедрена Б.М. Белкиной в практику органосохраняющего лечения пациентов с местно-распространенной РБ с показаниями к энуклеации глаза [14]. Тогда это была прорывная методика, однако применение дистанционной ЛТ (ДЛТ) с органосохраняющей целью в настоящее время в мире стало ограниченным в связи с развитием вторых злокачественных опухолей и торможением роста костей, образующих орбиту [15], а также с появлением новых, менее агрессивных методов лечения.

Если ЛокТ не может быть применена в связи с большими размерами опухоли и неблагоприятной локализацией (ДЗН, макула), то при отсутствии абсолютных противопоказаний к органосохраняющему лечению (экстраокулярное распространение РБ, вторичные осложнения опухолевого процесса: атрофия или субатрофия глаза; массивное опухолевое распространение на цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру; повышение внутриглазного давления; гифема или гемофтальм) обсуждаются альтернативные органосохраняющие методы лечения, такие как 2-я линия системной химиотерапии (ХТ) [16], различные варианты локальной ХТ [1, 17–19]. Также появляются сообщения об экспериментальных видах

лечения, таких как стереотаксическое облучение на установке «Гамма-нож» [20].

В связи с выявлением пациентов с рефрактерными и рецидивными интраокулярными опухолями после интенсивного комбинированного лечения по стандартным протоколам, на наш взгляд, применение многофакторного химиотерапевтического локального воздействия в виде трехкомпонентной селективной интраартериальной ХТ (СИАХТ) могло бы стать перспективным и альтернативным методом для энуклеации и ДЛТ.

Цель исследования — повышение эффективности органосохраняющего лечения у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей интраокулярной РБ.

Материалы и методы

В исследовании с 10.2018 по 12.2019 принимали участие пациенты с клиническими признаками неполной регрессии или рецидивирующего течения интраокулярной РБ после органосохраняющего лечения. Таких больных было 15, что составляет 12 % общего числа пациентов ($n = 123$), проходивших лечение в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в указанный период времени.

Во всех 15 случаях трехкомпонентная СИАХТ проведена в НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. На момент выполнения данного вида лечения пациенты были в возрасте от 12 до 52 месяцев, со средним значением $23,6 \pm 11,5$ месяца. Ни один ребенок не получал трехкомпонентную СИАХТ на оба глаза. У 1 пациента трехкомпонентная СИАХТ проводилась в целях сохранения единственного глаза (в таблицах это пациент № 2). Характеристика больных с показаниями к трехкомпонентной СИАХТ подробно представлена в табл. 1.

До начала первичного лечения, согласно международной классификации интраокулярной РБ IIRC (Murphree), группа В была зарегистрирована в 1 случае, группа С — в 3, группа D — в 7, а группа E — в 4 глазах. У 5 из 15 пациентов диагностирована билатеральная РБ, причем у 2 из 5 — семейная форма. Все 15 больных предварительно получали комбинированное органосохраняющее лечение: системная ХТ по протоколу VEC проведена 11 из 15 пациентов в количестве от 2 до 7 курсов (медиана — 2 курса), монокомпонентная СИАХТ мелфаланом в дозе от 2,5 до 7,5 мг выполнена 13 из 15 больных в количестве от 1 до 3 курсов (медиана — 1 курс), двухкомпонентная СИАХТ проведена всем 15 пациентам препаратами мелфалан в дозе от 3 до 7,5 мг и топотекан в дозе от 0,5 до 1 мг (от 1 до 2 курсов) и медианой 1 курс; ИВХТ добавлена к лечению 7 из 15 детей в количестве от 1 до 12 курсов (медиана — 2 курса). Мелфалан использовался в дозировке от 16 до 20 мкг, 1 пациенту ИВХТ проводилась мелфаланом (20 мкг) в 1-й день и топотеканом (20 мкг) во 2-й день (одновременная двухкомпонентная ИВХТ). Дополнительная ЛокТ сопровождалась ТТТ у 6 из 15 больных, в том числе в сочетании с КД и БТ — по 1 случаю.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (начало)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (beginning)

Пациент <i>Patient</i>	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 <i>Single sided RB – 1/ double sided RB – 2</i>	Стадирование по группам <i>Staging by group</i>	Предшествующее лечение <i>Prior treatment</i>	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ <i>Tumor localization before three-component SIAC</i>	Показания <i>Indications</i>			Схема трехкомпонентной СИАХТ*/ количество курсов <i>Three-component SIAC scheme*/ number of courses</i>	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ <i>Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC</i>
					Рефрактерность <i>Refractoriness</i>	Продолженный рост <i>Continued growth</i>	Новые очаги <i>New lesions</i>		
№ 1	2	OD – B OS – D	3 курса VEC, 2 курса СИАХТ OU: 1-й – мелфалан 3 мг в каждый глаз, 2-й – мелфалан 4 мг + топотекан 0,5 мг Продолженный рост в OS (12.2019) 3 courses of VEC, 2 courses of SIAC OU: 1 st – melphalan 3 mg in each eye, 2 nd – melphalan 4 mg + topotecan 0.5 mg Continued growth in OS (12.2019)	OS – макула закрыта опухолью. ДЗН дифференцируется <i>OS – the macula is closed by a tumor. The optic nerve head differentiates</i>	–	–	+	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>
№ 2	2	OD – C OS – D	7 курсов VEC, 11.2017 – продолженный рост опухоли OU: OS – энуклеация (стандартный риск), 2 курса системной ХТ 2-й линии (винкристин, ифосфамид, доксорубицин) 01.2018 – разнонаправленная динамика в OD: 1-й курс СИАХТ мелфалан 4 мг, 2-й и 3-й курсы – мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг. Полная регрессия от 04.2018. Новые очаги – 05.2018 (БТ) и 10.2018 (ТТТ) 7 courses of VEC, 11.2017 – continued tumor growth OU: OS – enucleation (standard risk), 2 courses of 2 nd line systemic chemotherapy (vincristine, ifosfamide, doxorubicin) 01.2018 – multidirectional dynamics in OD: 1 st course of SIAC melphalan 4 mg, 2 nd and 3 rd courses – melphalan 5 mg + topotecan 1 mg. Full regression from 04.2018. New outbreaks 05.2018 (BT) and 10.2018 (TTT)	OD – внутренняя часть ДЗН закрыта опухолевой тканью, активные опухолевые очаги и инфильтрация сетчатки в нижне-внутреннем, верхне-внутреннем квадранте <i>OD – the inner part of the optic disc is closed by tumor tissue, active tumor foci and infiltration of the retina in the lower-inner, upper-inner quadrant</i>	–	–	+	1/1	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами <i>Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment</i>
№ 3	1	OD – C	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 3 мг, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг + топотекан 0,5 мг, ТТТ в связи с прогрессией по сетчатке, 3-й и 4-й курсы СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг 2 courses of VEC, 1 st course SIAC: melphalan 3 mg, 2 nd course SIAC: melphalan 4 mg + topotecan 0.5 mg, TTT due to retinal progression, 3 rd and 4 th courses SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg	На глазном дне кальцинированный очаг, закрывающий почти всю макулу, окружен пояском серой полупрозрачной ткани <i>On the fundus, a calcified lesion covering almost the entire macula is surrounded by a belt of gray translucent tissue</i>	+	–	–	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 4	1	OD – C	2 курса СИАХТ: мелфалан 4 мг, ИВХТ (мелфалан 20 мкг), 3-й курс СИАХТ по прежней схеме (полная регрессия опухоли). 02.2019 – новый очаг, проведена ТТТ, 4-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг, 5-й курс СИАХТ по аналогичной схеме (04.2019) <i>2 courses of SIAC: melphalan 4 mg, intravitreal chemotherapy (IVIC) (melphalan 20 mcg), 3rd course of SIAC according to the previous scheme (complete tumor regression). 02.2019 – a new lesion, TTT was performed, 4th course of SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg, 5th course of SIAC according to a similar scheme (04.2019)</i>	В стекловидном теле кальцинированные очаги, основной узел под ДЗН представлен кальцинатом, который окружен серой полупрозрачной опухолью, количество активной опухолевой ткани сократилось по сравнению с исследованием от 15.04.2019 <i>In the vitreous body there are calcified foci, the main node under the optic disc is represented by calcification, which is surrounded by a gray translucent tumor, the amount of active tumor tissue has decreased compared to the study from 15.04.2019</i>	+	–	–	2/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>
№ 5	1	OD – D	2 курса СИАХТ: мелфалан 4 мг (стабилизация заболевания), 3-й курс: мелфалан 4 мг + топотекан 1 мг. 12.2018 – интраокулярная прогрессия по сетчатке, под сетчаткой и в стекловидном теле, 1-й курс ИВХТ: мелфалан 20 мкг, КД и ТТТ, 2-й курс ИВХТ: мелфалан 20 мкг. 04.2019 – неполная регрессия опухоли <i>2 courses of SIAC: melphalan 4 mg (stabilization of the disease), 3rd course: melphalan 4 mg + topotecan 1 mg. 12.2018 – intraocular progression in the retina, under the retina and in the vitreous body, 1st course of IVIC: melphalan 20 mcg, cryotherapy (CT) and transpupillary thermotherapy (TTT), 2nd course of IVIC: melphalan 20 mcg. 04.2019 – incomplete tumor regression</i>	ДЗН и макула визуализируются, основной опухолевый очаг кальцинирован. Зоны хориоретинальной атрофии после ЛокТ. По периферии, практически во всех отделах частично сохраняется мелкоточечная опухолевая инфильтрация по сетчатке и в верхних отделах под сетчаткой <i>The optic disc and macula are visualized, the main tumor focus is calcified. Areas of chorioretinal atrophy after local ophthalmic therapy. Along the periphery, in almost all sections, small-point tumor infiltration is partially preserved along the retina and in the upper sections under the retina</i>	+	–	–	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n = 15), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients (n = 15), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 6	1	OD – D	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 3 мг, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 3 мг + топотекан 0,5 мг, 3-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг. 10.2019 – продолженный рост опухоли 2 courses of VEC, 1 st course of SIAC: melphalan 3 mg, 2 nd course of SIAC: melphalan 3 mg + topotecan 0.5 mg, 3 rd course of SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg. 10.2019 – continued tumor growth	Основной опухолевый очаг увеличился в размерах, в его толще появились новообразованные сосуды. В области ДЗН увеличение активной опухолевой ткани, появление опухолевой инфильтрации над наружной и верхней границами опухоли. В нижних отделах субретинальные кровоизлияния. Отслойка сетчатки The main tumor focus increased in size, newly formed vessels appeared in its thickness. In the optic disc area, an increase in active tumor tissue, the appearance of tumor infiltration over the outer and upper borders of the tumor. In the lower parts of the subretinal hemorrhage. Retinal disinsertion	–	+	–	1/1	Полная регрессия опухоли. Дополнительное лечение не требуется Complete tumor regression. No additional treatment required
№ 7	1	OD – D	1-й и 2-й курсы СИАХТ: мелфалан 4 мг, 3-й и 4-й курсы: мелфалан 5 мг, 5-й курс: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг; ТТТ, КД в связи с неполной регрессией опухоли. 11.2018 – локальный рецидив 1 st and 2 nd courses of SIAC: melphalan 4 mg, 3 rd and 4 th courses: melphalan 5 mg, 5 th course: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg; TTT, CT due to incomplete tumor regression. 11.2018 – local relapse	Опухолевый узел (с продолженным ростом) закрывает макулу, множественные свежие опухолевые очаги в нижне-внутреннем и наружном отделах Tumor node (with continued growth) closes the macula, multiple fresh tumor foci in the lower-inner and outer parts	–	+	+	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 8	1	OD – E	5 курсов ПХТ по схеме Rb2003, 2 курса ИВХТ: мелфалан 20 мкг; СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг <i>5 courses of polychemotherapy according to the Rb2003 scheme, 2 courses of IVIC: melphalan 20 mcg; SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg</i>	ДЗН и макула закрыты отслоенной сетчаткой, сетчатка инфильтрирована опухолью. Четыре очага: у внутренней границы ДЗН, в нижне-внутреннем отделе, с проминенцией в стекловидное тело, в верхне-внутреннем и нижне-внутреннем отделах увеличены в размерах, появление новых очагов <i>The optic disc and macula are closed with detached retina, the retina is infiltrated with a tumor. Four foci: at the inner border of the optic disc, in the lower-inner part, with a prominence into the vitreous, in the upper-inner and lower-inner parts, enlarged, the appearance of new foci</i>	–	–	+	1/3	Интраокулярная прогрессия по сетчатке с показаниями к энуклеации глаза <i>Intraocular retinal progression with indications for enucleation of the eye</i>
№ 9	2	OU – E	Первый курс VEC + 1-й курс СИАХТ OU: мелфалан 5 мг/м ² (2,5 мг), 2-й курс VEC + 2-й курс СИАХТ OU по прежней схеме. Третий курс СИАХТ: OD – мелфалан 3 мг, OS – мелфалан 3 мг + топотекан 0,5 мг. 10.2019 – рефрактерная РБ OS <i>1st course VEC + 1st course SIAC OU: melphalan 5 mg/m² (2.5 mg), 2nd course VEC + 2nd course SIAC OU according to the previous scheme. 3rd SIAC course: OD – melphalan 3 mg, OS – melphalan 3 mg + topotecan 0.5 mg. 10.2019 – refractory RB OS</i>	Опухолевый очаг, закрывающий макулу и ДЗН <i>A tumor focus covering the macula and optic disc</i>	+	–	–	1/2	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами <i>Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n = 15), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients (n = 15), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 10	1	OS – D	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 7,5 мг/м ² + ИВХТ 16 мкг, 3-й курс VEC, 2-й курс СИАХТ и ИВХТ по прежней схеме, 3-й и 4-й курсы СИАХТ: мелфалан 7,5 мг/м ² , топотекан 1 мг + ИВХТ – мелфалан 20 мкг в связи со стабилизацией процесса. 08.2016 – полная регрессия опухоли? Динамическое наблюдение в МНТК, где выполнены 9 сеансов ТТТ с 04.2017 по 08.2018 в связи с прогрессией, 10.2018 – продолжающаяся прогрессия с противопоказанием к ЛокТ 2 courses of VEC, 1 st course of SIAC: melphalan 7.5 mg/m ² + IVIC 16 mcg, 3 rd course of VEC, 2 nd course of SIAC and IVIC according to the same scheme, 3 rd and 4 th courses of SIAC: melphalan 7.5 mg/m ² , topotecan 1 mg + IVIC – melphalan 20 mcg due to stabilization of the process. 08.2016 – complete tumor regression? Dynamic observation in the MNTK, where 9 sessions of TTT were performed from 04.2017 to 08.2018 due to progression, 10.2018 – ongoing progression with contraindication to local ophthalmic therapy	В наружных отделах глазного дна в области старого рубца опухоль, проминирующая в стекловидное тело, множественная опухолевая инфильтрация в нижней половине глазного дна <i>In the outer parts of the fundus in the area of the old scar, a tumor extending into the vitreous humor, multiple tumor infiltration in the lower half of the fundus</i>	–	+	+	1/2 совмещены с ИВХТ: топотекан 20 мкг 1/2 combined with IVIC: topotecan 20 mcg	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент <i>Patient</i>	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 <i>Single sided RB – 1/ double sided RB – 2</i>	Стадирование по группам <i>Staging by group</i>	Предшествующее лечение <i>Prior treatment</i>	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ <i>Tumor localization before three-component SIAC</i>	Показания <i>Indications</i>			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов <i>Three-component SIAC scheme* / number of courses</i>	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ <i>Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC</i>
					Рефрактерность <i>Refractoriness</i>	Продолженный рост <i>Continued growth</i>	Новые очаги <i>New lesions</i>		
№ 11	1	OS – E	2 курса VEC, 1 курс двухкомпонентной СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 0,5 мг, частичная регрессия опухоли и особенности ее локализации <i>2 courses of VEC, 1 course of two-component SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 0.5 mg, partial tumor regression and features of its localization</i>	В центральной зоне массивный очаг с кальцинатами, ДЗН не визуализируется <i>In the central zone, there is a massive focus with calcifications, the optic disc is not visualized</i>	+	–	–	2/1 и 1/1	Активная опухоль с признаками частичной регрессии с показаниями к энуклеации глаза в связи с ее локализацией (перекрыта область ДЗН) <i>Active tumor with signs of partial regression with indications for enucleation of the eye due to its localization (the optic nerve disc area is covered)</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 12	2	OU – E	3 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: OU – мелфалан 4 мг, 2-й курс СИАХТ: OD – 5 мг, OS – 4 мг (в связи с появлением опухолевой инфильтрации на периферии глазного дна, 3-й и 4-й курсы в связи со стабилизацией заболевания: OU – мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг, 07.2018 – неполная регрессия опухоли с показанием к ЛокТ (ТТТ OU), 10.2018 – интраокулярная прогрессия в OD. ТТТ, дальнейшая прогрессия <i>3 courses of VEC, 1st course of SIACHT: OU – melphalan 4 mg, 2nd course of SIAC: OD – 5 mg, OS – 4 mg (due to the appearance of tumor infiltration on the periphery of the fundus, 3rd and 4th courses in connection with the stabilization of the disease: OU – melphalan 5 mg + topotecan 1 mg, 07.2018 – incomplete tumor regression with indication for local ophthalmic therapy (TTT OU), 10.2018 – intraocular progression in OD. TTT, further progression</i>	OD – очаг № 1, расположенный в центральных и нижне-наружном отделах, очаг № 2 закрывает ДЗН, в верхнем отделе находится очаг № 3, по всей поверхности сетчатки множественные мелкие свежие опухолевые очаги <i>OD – focus number 1, located in the central and lower-external sections, focus number 2 closes the optic disc, in the upper section there is a focus number 3, multiple small fresh tumor foci over the entire surface of the retina</i>	–	+	+	2/2	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами <i>Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment</i>
№ 13	1	OS – D–E	2 курса VEC, связи с массивным эндофитным ростом опухоли проведены 5 курсов ИВХТ по схеме дуплет: 1-й день – топотекан 20 мкг, 2-й день – мелфалан 20 мкг 1 раз в 2 нед; 1-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг <i>2 courses of VEC, connections with massive endophytic tumor growth were carried out 5 courses of IVIC according to the doublet scheme: 1st day – topotecan 20 mcg, 2nd day – melphalan 20 mcg once every 2 weeks; 1st course SIAC: melphalan 5 mg, 2nd course SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg</i>	Остаточная опухоль в верхне-медиальных отделах глазного яблока, отсева в стекловидном теле <i>Residual tumor in the upper medial parts of the eyeball, screenings in the vitreous</i>	+	–	–	3/2 совмещены с курсами 6 и 7 ИВХТ 3/2 combined with courses 6 and 7 of the IVIC	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения заключительного курса ИВХТ <i>Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (окончание)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (end)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 14	2	OD – A OS – B	OS – 1-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг, частичная регрессия опухоли со стабилизацией, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг + топотекан 1 мг, стабилизация OS – 1 st course of SIAC: melphalan 4 mg, partial tumor regression with stabilization, 2 nd course of SIAC: melphalan 4 mg + topotecan 1 mg, stabilization	ДЗН свободен. Опухоль располагается снаружи от него The optic nerve disc is free. The tumor is located outside of it	+	–	–	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month
№ 15	1	OS – D	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг + 1-й курс ИВХТ: мелфалан 20 мкг (в связи с эндифитным ростом опухоли и наличием кист), в связи с отсутствием динамики проведен 2-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг, прогрессирование 2 courses of VEC, 1 st course of SIAC: melphalan 4 mg + 1 st course of IVIC: melphalan 20 mcg (due to endophytic tumor growth and the presence of cysts), due to the lack of dynamics, the 2 nd course of SIAC was carried out: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg, progression	Основной опухолевый очаг с кистами увеличился в размерах, располагается в нижних отделах глазного дна, имеются кальцинированные отсевы на сетчатке The main tumor focus with cysts has increased in size, is located in the lower parts of the fundus, there are calcified screenings on the retina	–	+	–	1/1 с дуплетом ИВХТ (в день СИАХТ – топотекан, на следующий день – мелфалан по 20 мкг) 1/1 with doublet IVIC (on the day of SIAC – topotecan, the next day – melphalan, 20 mcg)	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения заключительного курса ИВХТ Complete tumor regression? Recommendation of the final course of IVIC

Примечание. *1 – мелфалан 5 мг, топотекан 0,6 мг, карбоплатин 30 мг; *2 – мелфалан 4 мг, топотекан 0,5 мг, карбоплатин 30 мг; *3 – мелфалан 5 мг, топотекан 1 мг, карбоплатин 30 мг.

Note. *1 – melphalan 5 mg, topotecan 0.6 mg, carboplatin 30 mg; *2 – melphalan 4 mg, topotecan 0.5 mg, carboplatin 30 mg; *3 – melphalan 5 mg, topotecan 1 mg, carboplatin 30 mg.

В результате проведенного первичного лечения неполная регрессия опухоли наблюдалась у 7 из 15 детей, а новые очаги или продолженный рост опухоли отмечены у 8 из 15 пациентов.

Кроме размеров опухоли, не позволяющих использование ЛокТ у больных с рефрактерной и рецидивирующей интраокулярной РБ, противопоказанием для нее была юстапапиллярная в 2 из 15 и центральная в 4 из 15 случаев локализация опухоли, а также интравитреальные опухолевые отсевы в 3 наблюдениях и их сочетания с юстапапиллярной и центральной локализациями РБ в 3 глазах. В 1 из 15 случаев зарегистрировано сочетание опухолевого поражения юстапапиллярной и центральной локализации с отсевами в стекловидное тело.

С учетом высокой предлеченности пациентов применение трехкомпонентной СИАХТ представлялось нам альтернативой для ДЛТ и энуклеации.

Процедура СИАХТ проводилась в условиях лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с использованием современного анестезиологического пособия. Количество курсов терапии составило от 1 до 3 (медиана — 1 курс). Восемью из 15 пациентов проводилась СИАХТ с использованием микрокатетера, а 7 — микробаллона.

Микрокатетерная методика — это суперселективная катетеризация глазной артерии (рис. 1) или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока с последующей инфузией химиопрепарата. Микробаллонная методика выполняется с помощью специального баллона-окклюдера, когда производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона, что создает условия для селективного попадания лекарства в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды мозга (рис. 2).

Комбинация химиопрепаратов включала мелфалан 5 мг, топотекан 0,6 мг и карбоплатин 30 мг у 11 из 15 пациентов; мелфалан 4 мг, топотекан 0,5 мг и карбоплатин 30 мг у 3 из 15 больных в целях уменьшения токсичности на интактную от опухоли сетчатку после предшествующего лечения и расчетом комбинированного цитотоксического воздействия при стандартной дозе карбоплатина и небольшого уменьшения доз мелфалана и топотекана. Одному из 15 детей применена комбинация стандартных доз мелфалана и карбоплатина и повышение дозы топотекана до 1 мг в связи с наличием массивного эндофитного роста мультифокальной РБ. Доза мелфалана не увеличивалась ни у одного пациента в связи с риском хориоретинальной атрофии. Для усиления противоопухолевого эффекта СИАХТ сочеталась с ИВХТ при выраженном эндофитном компоненте РБ. Для ИВХТ использовали мелфалан или топотекан в дозе 20 мкг в зависимости от предшествующего лечения.

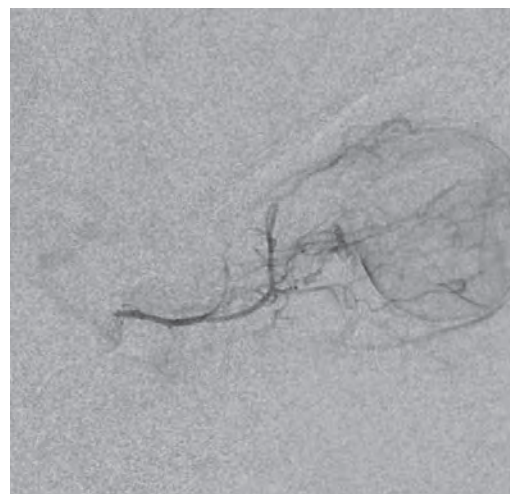


Рис. 1. Селективная ангиография правой глазной артерии после ее катетеризации

Fig. 1. Selective angiography of the right ocular artery after catheterization



Рис. 2. С помощью микробаллона кровоток перераспределен в глазную артерию

Fig. 2. With the help of a microballoon, the blood flow is redistributed to the ocular artery

После процедуры СИАХТ наблюдение за пациентом осуществлялось в отделении анестезиологии и реанимации с последующим его переводом в отделение опухолей головы и шеи. Госпитализация в среднем занимала 2 койко-дня.

После оценки эффективности СИАХТ с помощью ретинальной камеры и ультразвукового аппарата экспертного класса при необходимости дополнительной ЛокТ пациенты направлялись в НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

Результаты

Среднее количество курсов трехкомпонентной СИАХТ составило $1,46 \pm 0,63$ (диапазон — 1–3). У 9 из 15 пациентов было зафиксировано развитие окулопальмонарного рефлекса во время проведения процедуры. Из локальных осложнений трехкомпонентной СИАХТ наблюдался транзиторный отек века, конъюнктивы, периорбитальных тканей ($n = 3$). Ни у одно-

го пациента после проведения процедуры не было отмечено нарушение мозгового кровообращения.

Комбинация СИАХТ с ИВХТ проведена 3 из 15 больных. Все дети ($n = 15$) живы со средним сроком наблюдения от начала первичного лечения $23,92 \pm 15,68$ (диапазон — 10–64) мес. Один из 15 пациентов потерян из-под наблюдения в связи с желанием родителей лечиться за рубежом. Известно, что ребенок жив, но нет данных о состоянии здоровья его глаз. Средний срок наблюдения от окончания трехкомпонентной СИАХТ у 14 больных составил $13,57 \pm 5,27$ (6–22) мес. Дополнительное лечение после интенсификации СИАХТ потребовалось 9 из 14 пациентов, подробная информация представлена в табл. 2. Для консолидации полученного эффекта в виде сомнительной полной регрессии в 2 случаях проведены заключительные курсы ИВХТ. В связи с наличием остаточной опухоли и/или интраокулярного прогрессирования и/или появлением новых очагов 1 из 9 пациентов проведены ИВХТ и ТТТ, 2 — ИВХТ, СИАХТ, КД, ТТТ. В 4 из 9 случаев выполнена энуклеация, причем в 2 из них операция была проведена после продолжения органосохраняющего лечения: КД и ТТТ ($n = 1$) и ИВХТ, КД, ТТТ и БТ ($n = 1$). По данным гистологического исследования 4 удаленных глаз в 3 случаях выявлены признаки стандартного риска. Только в 1 наблюдении была выполнена адъювантная ПХТ в связи с наличием гистологических факторов среднего риска.

Ни одному ребенку ДЛТ не проводилась. Не отмечено ни одного случая инсульта после СИАХТ. Удалось сохранить 10 (71,4 %) из 14 глаз. Зрительные функции сохраненных глаз ($n = 10$) распределились следующим образом: светоощущение — 3 глаза, фиксируют взгляд и следят за предметами — 5 глаз (4 из 5 эксцентрично), 0,4 в 1 случае и предметное зрение в 1 наблюдении. Такие показатели зрительных функций можно объяснить агрессивным воздействием не только на опухоль, но и на оболочки глаза, так как трехкомпонентная СИАХТ применялась после многофакторного предшествующего лечения (моно- или двухкомпонентной СИАХТ, ИВХТ, ЛокТ), а также наличием рубцов и участков хориоретинальной атрофии на месте бывшей опухоли в центральной зоне сетчатки.

Обсуждение

СИАХТ широко и эффективно применяется при лечении интраокулярной РБ. Этот метод лечения может использоваться как в качестве терапии 1-й линии, так и после первично проведенного системного лечения. Препаратом выбора в качестве монотерапии является мелфалан.

Известно, что 2-й и последующий сеансы СИАХТ значительно повышают возможность развития такого жизнеугрожающего состояния, как окулопульмонарный рефлекс. Клинически он проявляется эпизодом бронхоспазма со снижением объема вдоха до 10 % от исходного в течение 5–15 с, а также нарушением гемодинамики в виде гипотонии и тахикардии, что

при отсутствии интенсивного лечения приводит к развитию шока. Этиопатогенез окулопульмонарного рефлекса остается дискуссионной темой для исследователей. Предполагается, что при первых процедурах катетеризации *a.ophthalmica* происходит сенсibilизация афферентных ветвей рефлекторных дуг, при дальнейших процедурах СИАХТ сенсibilизация усиливается, что приводит к развитию вышеописанных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [21]. Поскольку у всех пациентов трехкомпонентная СИАХТ проводилась после нескольких сеансов моно- или двухкомпонентной СИАХТ, был высокий риск развития этого осложнения. В некоторых публикациях есть упоминание, что использование мелфалана в качестве монотерапии не всегда эффективно, в то же время увеличение дозировки этого химиопрепарата ограничено риском нейтропении [22]. Авторы подчеркивают, что применение комбинации мелфалана с топотеканом или карбоплатином может позитивно повлиять на эффективность лечения. Терапевтические возможности трехкомпонентной СИАХТ у пациентов с плохим ответом на системную ПХТ или СИАХТ с мелфаланом стали актуальной темой для проведения нескольких исследований [5, 22, 23].

В исследовании В.Р. Marr et al. пациенты получали трехкомпонентную терапию в качестве первичного лечения в 8 из 25 случаев, при неэффективном предшествующем лечении в 17 из 25 наблюдений: после системной ПХТ в 14 из 17 случаев; в сочетании с БТ — в 1 из 17 и с ДЛТ — в 2 из 17. Каждый из 17 пациентов предварительно получал моно- или двухкомпонентную СИАХТ [22]. Стоит отметить, что в этом исследовании участвовали пациенты с меньшим объемом предшествующей терапии. Выбор трехкомпонентной СИАХТ в качестве первичного лечения в 8 случаях был обоснован наличием массивных опухолевых отсеков в стекловидном теле и предполагаемым плохим ответом на моно- или двухкомпонентную СИАХТ. В нашем исследовании, как указывалось выше, все пациенты предварительно получали поликомпонентное лечение, трехкомпонентная СИАХТ являлась последним возможным вариантом органосохраняющей терапии и проводилась в качестве альтернативы энуклеации или ДЛТ. Перечисленные условия, вероятно, повлияли на достигнутый нами несколько меньший результат (сохранено 71,4 % глаз), чем в исследовании В.Р. Marr et al. (сохранено 88 % глаз).

S. Tuncer et al. в своем исследовании описывают опыт применения трехкомпонентной СИАХТ у пациентов с РБ групп D ($n = 1$) и E ($n = 1$) после неэффективной первичной СИАХТ. В обоих глазах была достигнута полная регрессия опухоли, но в дальнейшем по причине развития рецидивирующих диффузных витреальных и субретинальных отсеков к глазу группы E была применена энуклеация. Размеры опухоли составляли 24 мм в диаметре и 12 мм в толщину, что, согласно литературным источникам,

Таблица 2. Дополнительное лечение и его виды после проведения трехкомпонентной СИАХТ ± ИВХТ (начало)

Table 2. Additional treatment and its types after the three-component SIAC ± IVIC (beginning)

Пациент Patient	Заключение и рекомендации через месяц после завершения трехкомпонентной СИАХТ Conclusion and recommendations one month after completion of the three- component SIAC	Количество курсов трех- компонентной СИАХТ Number of courses of the three- component SIAC	Показания для дополнительной терапии Indications for adjunctive therapy	ИВХТ IVIC	СИАХТ SIAC	КД CT	ТТТ	БТ BT	Энуклеация Enucleation
№ 1	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 2	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment	2	Остаточная опухоль, в дальнейшем появление новых очагов на сетчатке и в стекловидном теле Residual tumor, later the appearance of new foci on the retina and in the vitreous body	+	+ (2 курса топотекан + карбопла- тин) + (2 courses of topotecan + carboplatin)	+	+	—	—
№ 3	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 4	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 5	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Продолженный рост опухоли и появление новых очагов на и под сетчаткой, а также в стекловидном теле через 3 мес от оконча- ния лечения Continued tumor growth and the appearance of new foci on and under the retina, as well as in the vitreous body, 3 months after the end of treatment	+	+ (2 курса мелфалан + топо- текан + карбопла- тин) + (2 courses melphalan + topotecan + carboplatin)	+	+	—	—
№ 6	Полная регрессия опухоли. Дополнительное лечение не требуется Complete tumor regression. No additional treatment required	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 7	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Продолженный рост опухо- ли, появление новых очагов Continued tumor growth, the appearance of new foci	—	—	+	+	—	+
№ 8	Интраокулярная прогрессия по сетчатке с показаниями к энукле- ации глаза Intraocular retinal progression with indications for enucleation of the eye	3	Выраженная прогрессия опухоли после 3-го курса СИАХТ Severe tumor progression after the 3 rd course of SIAC	—	—	—	—	—	+
№ 9	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment	2	Остаточная опухоль Residual tumor	Нет данных No data					
№ 10	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	2	Последовательное появ- ление новых очагов на сетчатке, а затем и в стекло- видном теле через 1 год от окончания лечения The sequential appearance of new foci on the retina, and then in the vitreous body 1 year after the end of treatment	+	—	—	+	—	—

Таблица 2. Дополнительное лечение и его виды после проведения трехкомпонентной СИАХТ ± ИВХТ (окончание)

Table 2. Additional treatment and its types after the three-component SIAC ± IVIC (end)

Пациент Patient	Заключение и рекомендации через месяц после завершения трехкомпонентной СИАХТ Conclusion and recommendations one month after completion of the three- component SIAC	Количество курсов трех- компонентной СИАХТ Number of courses of the three- component SIAC	Показания для дополнительной терапии Indications for adjunctive therapy	ИВХТ IVIC	СИАХТ SIAC	КД CT	ТТТ	БТ BT	Энуклеация Enucleation
№ 11	Активная опухоль с признаками частичной регрессии с показани- ями к энуклеации глаза в связи с ее локализацией (перекрыта область ДЗН) Active tumor with signs of partial regression with indications for enucleation of the eye due to its localization (the optic nerve disc area is covered)	2	Неполная регрессия опухо- ли с локализацией на ДЗН Incomplete tumor regression with localization on the optic disc	—	—	—	—	—	+
№ 12	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment	2	Остаточная опухоль с частым интраокулярным прогрессированием и появ- лением новых опухолевых очагов Residual tumor with frequent intraocular progression and the appearance of new tumor foci	+	—	+	+	+	+
№ 13	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения за- ключительного курса ИВХТ Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC	Два курса совмещены дуплетами ИВХТ (в день СИАХТ — топотекан, на следую- щий день — мелфалан 20 мкг) Two courses are combined with IVIC doublets (on the day of SIAC — topotecan, the next day — melphalan 20 mcg)	Для консолидации достиг- нутого результата To consolidate the achieved result	+	—	—	—	—	—
№ 14	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 15	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения за- ключительного курса ИВХТ Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC	Один курс совмещен с дуплетом ИВХТ (в день СИАХТ — топотекан, на следую- щий день — мелфалан 20 мкг) One course is combined with a doublet IVIC (on the day of SIAC — topotecan, the next day — melphalan 20 mcg)	Для консолидации достиг- нутого результата To consolidate the achieved result	+	—	—	—	—	—

можно отнести к факторам неблагоприятного прогноза. К глазу, который удалось сохранить после трехкомпонентной СИАХТ, были применены локальные офтальмологические методы лечения — КД и БТ [5]. Сходные терапевтические подходы применялись и в нашем исследовании, когда после активной фазы трехкомпонентной СИАХТ в большинстве случаев использовались локальные методы разрушения опухоли в целях «долечивания» старых очагов и локальных рецидивов по сетчатке. ЛокТ подробно представлена в литературных источниках, тем не менее ее терапевтические возможности при ведении пациентов с рефрактерной/рецидивной РБ остаются дискуссионными ввиду небольшого числа упоминаний в литературе. Поскольку возможности ЛокТ ограничены линейными параметрами и распространением опухоли, не всем пациентам возможно ее применить. В нашем исследовании в ряде случаев ЛокТ использовалась как до, так и после проведения трехкомпонентной СИАХТ, с положительным эффектом: у 3 из 5 детей, получавших ЛокТ после проведения трехкомпонентной СИАХТ, удалось избежать энуклеации.

C.L. Shields et al. в своем исследовании описывают применение двухкомпонентной СИАХТ у пациентов с рецидивом РБ. Были пролечены 12 глаз, 7 из 12 получали СИАХТ после неудачи от проведенной системной ПХТ, для 5 глаз СИАХТ проводилась в качестве первичной терапии с постепенной эскалацией дозы мелфалана (с максимальной дозой 7,5 мг) и топотекана (до 1 мг). Показания к проведению двухкомпонентной СИАХТ включали в себя появление участков активной опухолевой ткани в основном очаге и субретинальных и витреальных отсеков. Девять из 12 пациентов получили от 2 до 4 курсов двухкомпонентной СИАХТ, а 3 из 12 — монокомпонентную СИАХТ мелфаланом с увеличением дозировки до 7,5 мг. После завершения СИАХТ лечение было дополнено ИВХТ топотеканом в связи с персистирующими витреальными отсеками в 3 глазах, КД в 2 и БТ в 1 случае. В 67 % наблюдений (8 из 12 глаз) удалось избежать энуклеации. Два из 4 энуклеированных глаз предварительно подвергались воздействию монотерапии мелфаланом в связи с рецидивом заболевания, при этом ни в одном из 4 наблюдений не проводилась ЛокТ после СИАХТ. Авторы предполагают, что повторные курсы СИАХТ с повышением дозировок химиопрепаратов и применение локальных офтальмологических способов лечения могут быть альтернативой энуклеации у детей с неудачей после первично проведенной терапии [24]. Результаты нашего исследования подтверждают выводы коллег о том, что наилучшие показатели органной выживаемости зависят от индивидуальных комбинаций как ЛокТ, так и локальной ХТ. Демонстрация эффективности трехкомпонентной СИАХТ, совмещенной с ИВХТ, и после завершения дополнительного лечения у пациента № 2 из табл. 1 и 2 представлена на рис. 3—6.

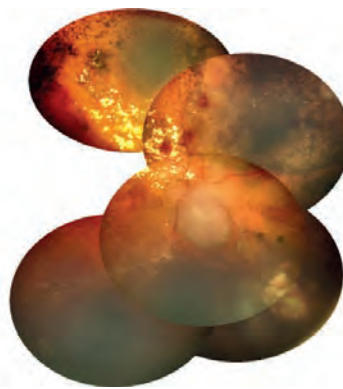


Рис. 3. Единственный глаз: OD — внутренняя часть ДЗН закрыта опухолевой тканью, активные опухолевые очаги и инфильтрация сетчатки в нижне-внутреннем и верхне-внутреннем квадрантах перед трехкомпонентной СИАХТ (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 3. Single eye: OD — the inner part of the optic disc is closed by tumor tissue, active tumor foci and infiltration of the retina in the lower-inner and upper-inner quadrants before the three-component SIAC (patient No. 2 from tables 1 and 2)



Рис. 4. Уменьшение опухолевых узлов и инфильтрации сетчатки при контрольном обследовании через 1 мес после трехкомпонентной СИАХТ (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 4. Reduction of tumor nodes and retinal infiltration during follow-up examination 1 month after three-component SIAC (patient No. 2 from tables 1 and 2)

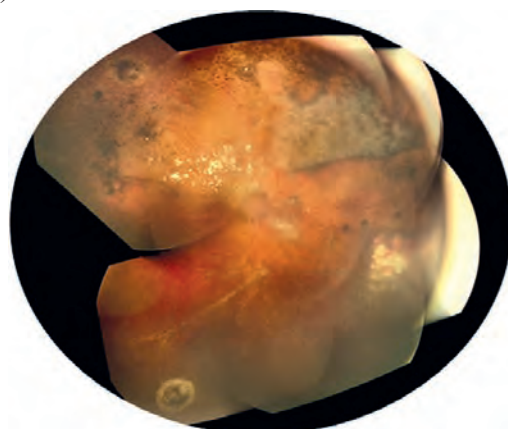


Рис. 5. Через 1 мес после окончания дополнительного лечения, без признаков активной опухоли (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 5. One month after the end of additional treatment, without signs of active tumor (patient No. 2 from tables 1 and 2)

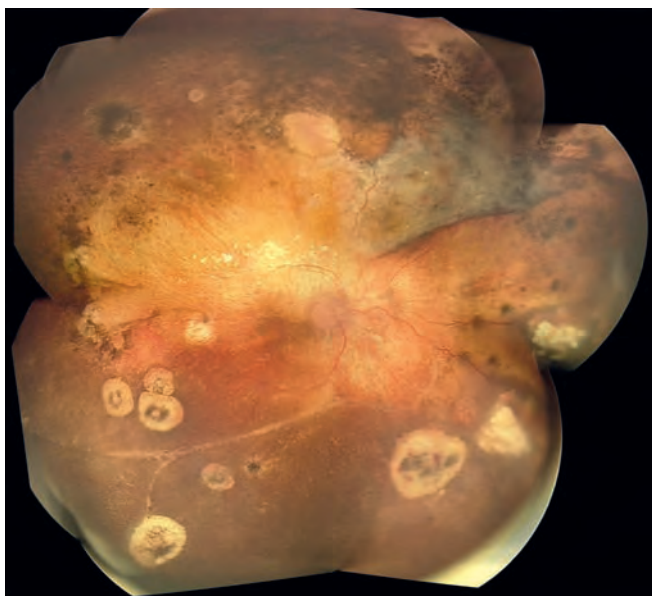


Рис. 6. Без признаков активной опухоли на момент последнего осмотра в феврале 2020 г. (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 6. No signs of active tumor at the time of the last examination in february 2020 (patient No. 2 from tables 1 and 2)

Таким образом, в настоящее время в научной литературе описан довольно широкий диапазон подходов к лечению пациентов с рефрактерной и рецидивирующей интраокулярной РБ, и трехкомпонентная СИАХТ должна рассматриваться как альтернатива ДЛТ и энуклеации глаза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летагин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. Онкопедиатрия 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Yu.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A new era of organ-preserving treatment of children with intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. Onkopediatriya = Onkopediatria 2018;5(1):51–69. (In Russ.).]
2. Ali M.J., Parsam V.L., Honavar S.G., Kannabiran C., Vemuganti G.K., Reddy V.A. *RBI* gene mutations in retinoblastoma and its clinical correlation. Saudi J Ophthalmol 2010;24(4):119–23. doi: 10.1016/j.sjopt.2010.05.003.
3. Naseripour M. “Retinoblastoma survival disparity”: The expanding horizon in developing countries. Saudi J Ophthalmol 2012;26(2):157–61. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.02.003.
4. Berry J.L., Kogachi K., Murphree A.L., Jubran R., Kim J.W. A Review of Recurrent Retinoblastoma: Children’s Hospital Los Angeles Classification and Treatment Guidelines. Int Ophthalmol Clin 2019;59(2):65–75. doi: 10.1097/IIO.0000000000000269.
5. Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydın K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. Acta Ophthalmol 2016;94(7):e644–51. doi: 10.1111/aos.13077.
6. Gelaw Y., Shoukry S.M., Othman I.S. Unusually very late-onset new growth of intraocular retinoblastoma: A case report and review of literature. Am J Ophthalmol Case Rep 2016;5:130–3. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.12.013.
7. Интраокулярная ретинобластома у пациентов детского возраста. Клинические рекомендации. KP71, 2020. [Intraocular retinoblastoma in pediatric patients. Clinical guidelines. KR, 2020. (In Russ.).]
8. Meel R., Radhakrishnan V., Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. Indian J Med Paediatr Oncol 2012;33(2):80–8. doi: 10.4103/0971-5851.99731.
9. Chan M.P., Hungerford J.L., Kingston J.E., Plowman P.N. Salvage external beam radiotherapy after failed primary chemotherapy for bilateral retinoblastoma: rate of eye and vision preservation. Br J Ophthalmol 2009;93(7):891–4. doi: 10.1136/bjo.2007.129981.
10. Chawla B., Jain A., Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. Indian J Ophthalmol 2013;61(9):479–85. doi: 10.4103/0301-4738.119424.
11. Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., Demirci H., Meadows A.T., Naduvilath T.J. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2002;120(4):460–4. PMID: 11934319.
12. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. Офтальмохирургия 2014;(1):79–84. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Bulgakova E.S., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma with insufficient effectiveness of polychemotherapy. Oftal'mokhirurgiya = Ophthalmosurgery 2016;3(4):277–87. (In Russ.).]
13. Mouw K.W., Sethi R.V., Yeap B.Y., MacDonald S.M., Chen Y.-L.E., Tarbell N.J., Yock T.I., Munzenrider J.E., Adams J., Grabowski E., Mukai S., Shih H.A. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90(4):863–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.07.031.
14. Белкина Б.М., Дурнов Л.А., Поляков В.Г., Голдобенко Г.В., Глеков И.В., Ушакова Т.Л. Лечебная тактика и результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей в распространенных стадиях заболевания. Вопросы онкологии 1997;4:435–9. [Belkina B.M., Durnov L.A., Polyakov V.G., Goldobenko G.V., Glekov I.V., Ushakova T.L. Therapeutic tactics and results of complex treatment of retinoblastoma in children with common stages of the disease. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1997;4:435–9. (In Russ.).]
15. Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;2(2):38–42. [Ushakova T.L., Glekov I.V., Polyakov V.G. External beam therapy in the complex treatment of advanced retinoblastoma in children. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2013;2(2):38–42. (In Russ.).]
16. Shahsavari M., Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma. J Ophthalmic Vis Res 2009;4(3):169–73. PMID: 23198068.
17. Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2015;26(2):15–22. [Yarovoy A.A., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. The role of local methods in the system of organ-preserving treatment of intraocular retinoblastoma. Bulletin of the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center” = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2015;26(2):15–22. (In Russ.).]
18. Sultan I., Hajja Y., Nawaiseh I., Mehryar M., Deebajah R., Jaradat I., Yousef Y.A. Chemoreduction of Progressive Intraocular Retinoblastoma by Systemic Topotecan. Ophthalmic Genet 2016;37(2):209–13. doi: 10.3109/13816810.2015.1039138.
19. Manjandavida F.P., Stathopoulos C., Zhang J., Honavar S.G., Shields C.L. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. Indian J Ophthalmol 2019;67(6):740–54. doi: 10.4103/ijo.IJO_866_19.
20. Яровой А.А., Яровая В.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Костюченко В.В., Шишкова К.Г., Поляков В.Г. Радиохирургия «Гамма-нож» ретинобластомы как альтернатива энуклеации. Первый в мире опыт. Современные технологии в офтальмологии 2014;(1):442–5. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Golanov A.V., Ushakova T.L., Kostyuchenko V.V., Shishkova K.G., Polyakov V.G. Radiosurgery “Gamma Knife” of retinoblastoma as an alternative to enucleation. The world’s first experience. Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii = Modern Technologies in Ophthalmology 2014;(1):442–5. (In Russ.).]
21. Мартынов Л.А., Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Летагин И.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Жизнеугрожающие осложнения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой (ретроспективное когортное исследование). Онкопедиатрия 2019;6(1):25–33. doi: 10.15690/onco.v6i1/1995. [Martynov L.A., Matinyan N.V., Belousova E.I., Letyagin I.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Life-threatening complications during superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma: retrospective cohort study. Onkopediatriya = Onkopediatria 2019;6(1):25–33. (In Russ.).]
22. Marr B.P., Brodie S.E., Dunkel I.J., Gobin Y.P., Abramson D.H. Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. Br J Ophthalmol 2012;96(10):1300–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301925.
23. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. Arch Ophthalmol 2011;129(6):732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
24. Shields C.L., Say E.A., Pointdujour-Lim R., Cao C., Jabbour P.M., Shields J.A. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. J Fr Ophtalmol 2015;38(6):542–9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.

Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток

М.А. Логинова, И.В. Парамонов

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

Контактные данные: Мария Александровна Логинова loginova@niigpk.ru

Цель исследования — разработать стратегию формирования регистра потенциальных доноров, обеспечивающую рекрутинг доноров с учетом биологических особенностей российских популяций.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 35 117 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, рекрутированных в 22 субъектах РФ.

Результаты. На основании сравнения профилей HLA-A-B-C-DRB1 гаплотипов региональных донорских популяций, рассчитанных с помощью EM-алгоритма в программном обеспечении Arlequin v.3.5.2.2, с профилем объединенной донорской популяции регистра сформулированы общие требования к рекрутированию потенциальных доноров ГСК в регистр.

Ключевые слова: регистр доноров, частота встречаемости, HLA-гаплотип, стратегия рекрутирования

Для цитирования: Логинова М.А., Парамонов И.В. Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):35–42.

Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells

M.A. Loginova, I.V. Paramonov

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

Aim of the study — to develop a strategy for the recruiting potential donors to the registry, which is based on the biological characteristics of russian populations.

Materials and methods. The object of the study was 35,117 potential donors of the hematopoietic stem cells of the registry of KRIHBT FMBA of Russia, recruited in 22 subjects of the Russian Federation.

Results. Based on a comparison of the HLA-A-B-C-DRB1 haplotype profiles of local donor populations, calculated using the EM-algorithm in the Arlequin v.3.5.2.2 software, with the profile of the pooled donor population of the registry, general requirements for the recruitment of potential hematopoietic stem cells donors to the registry were formulated.

Key words: donor's registry, frequency, HLA-haplotype, recruiting strategy

For citation: Loginova M.A., Paramonov I.V. Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):35–42.

Информация об авторах

М.А. Логинова: к.б.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, e-mail: loginova@niigpk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

И.В. Парамонов: д.м.н., директор ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, e-mail: paramonov@niigpk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Information about the authors

M.A. Loginova: Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Applied Immunogenetics at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, e-mail: loginova@niigpk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

I.V. Paramonov: Dr. of Sci. (Med.), Director of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, e-mail: paramonov@niigpk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Вклад авторов

М.А. Логинова: сбор данных, анализ научного материала, написание текста рукописи, составление резюме

И.В. Парамонов: идея проекта исследования, научное редактирование статьи

Authors' contributions

M.A. Loginova: data collection, analysis of scientific material, writing the text of the manuscript, composing a resume

I.V. Paramonov: idea of the research project, 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 Российской Федерации (РФ) ежегодно впервые диагностируется около 25 тыс. случаев заболеваний системы кроветворения, к которым относятся острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, множественная миелома, миелодисплазии и др. [1].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — один из эффективных методов лечения указанных заболеваний [2, 3]. Важное условие успешной ТГСК — совместимость пациента и донора по системе HLA, которая является одной из самых полиморфных систем в геноме человека [3–7]. Несмотря на то, что в последние годы для трансплантации все чаще используется гаплогенотипный клеточный материал [3, 5], основными источниками аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) по-прежнему являются регистры потенциальных неродственных доноров с определенными HLA-генотипами.

В настоящее время в мире накоплены значительные донорские ресурсы (в базе данных World Marrow Donor Association зарегистрировано более 37 млн доноров костного мозга [8]), однако зачастую для российских пациентов не удается подобрать совместимых доноров в международном регистре. Это обусловлено тем, что в нем представлены доноры, относящиеся преимущественно к европейским и североамериканским популяциям, для которых характерна относительно низкая частота встречаемости гаплотипов, специфичных для населения РФ. Кроме того, поиск донора ГСК за рубежом в 3–4 раза дороже, чем внутри страны.

Проведенный анализ международного опыта свидетельствует о том, что для полноценного обеспечения отечественных трансплантационных центров неродственными ГСК недостаточно только иметь доступ к зарубежным донорским базам данных [9]. В РФ необходимо сформировать собственный эффективный регистр потенциальных доноров ГСК, который должен обеспечивать донорским материалом не менее 50–70 % российских пациентов.

Следует отметить, что при населении 146,5 млн, включающем более 180 народов и национальностей [10], рекрутинг новых потенциальных доноров ГСК осуществляется силами нескольких небольших локальных регистров, имеющих собственные лаборатории, и не ведется целенаправленно с учетом генетического разнообразия населения страны в целом.

Вероятность подбора совместимого неродственного донора для российских пациентов, нуждающихся в выполнении аллогенной ТГСК, определяется репрезентативностью формируемого регистра в отношении HLA-аллелей и гаплотипов, характерных для российских популяций. А основной биологической особенностью, присущей российским популяциям, является их этническое разнообразие и смешение. Это увеличивает частоту встречаемости новых HLA-гаплотипов и тем самым усложняет поиск совместимого донора, соответственно, чем более разнообразна популяция,

тем большее число доноров необходимо рекрутировать для обеспечения эффективности регистра.

В связи с этим представляется актуальным разработать стратегию формирования отечественного регистра потенциальных доноров, обеспечивающую рекрутинг доноров с учетом биологических особенностей российских популяций.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись 35 117 потенциальных доноров ГСК, рекрутированных в 22 субъектах РФ за период с 2009 по 2018 г., подписавших добровольное информированное согласие и вошедших в регистр ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (далее — Учреждение).

Препараты ДНК для HLA-типирования получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт — K_2EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (“QIAGEN GmbH”, Германия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 проводили по технологии SBT (Sequence Based Typing) с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (“GenDX”, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500xl (“Thermo Fisher Scientific”, США). Для анализа полученных данных применяли программное обеспечение SBTengine.

Для определения частот встречаемости HLA-гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программное обеспечение Arlequin v.3.5.2.2. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [11, 12].

Результаты и обсуждение

Систематическая работа по рекрутированию потенциальных доноров ГСК и их HLA-типированию ведется Учреждением с 2010 г. На первом этапе этой работы при выборе регионов для рекрутирования потенциальных доноров ГСК мы руководствовались необходимостью максимального охвата регионов РФ, граничащих или расположенных в удобной логистической доступности от места нахождения регистра — города Кирова. К этим регионам относятся Пермский край, Республики Марий Эл, Татарстан, Удмуртия, Костромская, Нижегородская и Свердловская области. Во вторую очередь были выбраны регионы, максимально удаленные от места расположения регистра, — Чеченская Республика, Республика Дагестан, Ставропольский край, Приморский край, Республика Калмыкия, Иркутская область. Кроме этого, доноров рекрутировали в тех регионах, для которых ранее были установлены иммуногенетические особенности населения [13, 14], отличающие их от других российских популяций — Республики Башкортостан и Чувашия. Дальнейший выбор регионов зависел от различных факторов, главными из которых были удобные логи-

Таблица 1. Распределение доноров в зависимости от региона рекрутирования (начало)

Table 1. Distribution of donors depending on the region of recruitment (beginning)

Регион РФ Region of Russia	Характеристика региона по национальному составу [9] Characteristics of the region by nationality [9]	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе Number of hematopoietic stem cell donors recruited in the region
Кировская область Kirov Region	Русские — 91,9 %, татары — 2,8 %, марийцы — 2,3 %, удмурты — 1,0 %, остальные национальности — 2,00 % Russians — 91.9 %, Tatars — 2.8 %, Mari — 2.3 %, Udmurts — 1.0 %, other nationalities — 2.00 %	12 495
Республика Татарстан Republic of Tatarstan	Татары — 53,2 %, русские — 39,7 %, чувашы — 3,1 %, остальные национальности — 4,0 % Tatars — 53.2 %, Russians — 39.7 %, Chuvash — 3.1 %, other nationalities — 2.00 %	5 456
Нижегородская область Nizhny Novgorod Region	Русские — 96,7 %, татары — 1,4 %, остальные национальности — 1,9 % Russians — 96.7 %, Tatars — 1.4 %, other nationalities — 1.9 %	2 467
Республика Марий Эл Mari El Republic	Русские — 45,1 %, марийцы — 41,8 %, чувашы — 6,0 %, татары — 5,5 %, остальные национальности — 1,6 % Russians — 45.1 %, Mari — 41.8 %, Chuvash — 6.0 %, Tatars — 5.5 %, other nationalities — 1.6 %	1 497
Чеченская Республика Chechen Republic	Чеченцы — 95,3 %, русские — 1,9 %, кумыки — 1,0 %, остальные национальности — 1,8 % Chechens — 95.3 %, Russians — 1.9 %, Kumyks — 1.0 %, other nationalities — 1.8 %	1 448
Удмуртская Республика Udmurtia	Русские — 62,2 %, удмурты — 28,0 %, татары — 6,7 %, остальные национальности — 3,1 % Russians — 62.2 %, Udmurts — 28.0 %, Tatars — 6.7 %, other nationalities — 3.1 %	1 403
Костромская область Kostroma Region	Русские — 96,6 %, остальные национальности — 3,4 % Russians — 96.6 %, other nationalities — 3.4 %	1 398
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	Русские — 36 %, башкиры — 29,5 %, татары — 25,4 %, чувашы — 2,7 %, марийцы — 2,6 %, остальные национальности — 3,7 % Russians — 36 %, Bashkirs — 29.5 %, Tatars — 25.4 %, Chuvash — 2.7 %, Mari — 2.6 %, other nationalities — 3.7 %	1 105
Республика Чувашия Chuvash Republic	Чувашы — 67,7 %, русские — 26,9 %, татары — 2,8 %, остальные национальности — 2,6 % Chuvash — 67.7 %, Russians — 26.9 %, Tatars — 2.8 %, other nationalities — 2.6 %	1 058
Свердловская область Sverdlovsk Region	Русские — 90,6 %, татары — 3,5 %, остальные национальности — 5,9 % Russians — 90.6 %, Tatars — 3.5 %, other nationalities — 5.9 %	1 018
Республика Дагестан Republic of Dagestan	Аварцы — 29,4 %, даргинцы — 17,0 %, кумыки — 14,9 %, лезгины — 13,3 %, лакцы — 5,6 %, азербайджанцы — 4,5 %, табасараны — 4,1 %, русские — 3,6 %, чеченцы — 3,2 %, ногайцы — 1,4 %, агулы — 1,0 %, рутульцы — 1,0 %, остальные национальности — 1,0 % Avars — 29.4 %, Dargins — 17.0 %, Kumyks — 14.9 %, Legzins — 13.3 %, Laks — 5.6 %, Azerbaijanis — 4.5 %, Tabasaran — 4.1 %, Russians — 3.6 %, Chechens — 3.2 %, Nogais — 1.4 %, Aguls — 1.0 %, Rutuls — 1.0 %, other nationalities — 1.0 %	915

Таблица 1. Распределение доноров в зависимости от региона рекрутирования (окончание)

Table 1. Distribution of donors depending on the region of recruitment (end)

Регион РФ Region of Russia	Характеристика региона по национальному составу [9] Characteristics of the region by nationality [9]	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе Number of hematopoietic stem cell donors recruited in the region
Саратовская область Saratov Region	Русские — 87,5 %, казахи — 3,1 %, татары — 2,1 %, украинцы — 1,7 %, остальные национальности — 5,6 % Russians — 87.5 %, Kazakhs — 3.1 %, Tatars — 2.1 %, Ukrainians — 1.7 %, other nationalities — 5.6 %	825
Пермский край Perm Region	Русские — 87,1 %, татары — 4,6 %, коми-пермяки — 3,2 %, башкиры — 1,3 %, остальные национальности — 3,8 % Russians — 87.1 %, Tatars — 4.6 %, Komi-perm — 3.2 %, Bashkirs — 1.3 %, other nationalities — 3.8 %	801
Иркутская область* Irkutsk Region*	Русские — 88,0 %, буряты — 3,2 %, украинцы — 1,3 %, остальные национальности — 7,5 % Russians — 88.0 %, Buryats — 3.2 %, Ukrainians — 1.3 %, other nationalities — 7.5 %	753
Новосибирская область Novosibirsk Region	Русские — 84,7 %, немцы — 1,1 %, остальные национальности — 14,2 % Russians — 84.7 %, Germans — 1.1 %, other nationalities — 14.2 %	682
Ярославская область Yaroslavl Region	Русские — 96,0 %, остальные национальности — 4,0 % Russians — 96.0 %, other nationalities — 4.0 %	604
Ставропольский край Stavropol Region	Русские — 79,9 %, армяне — 5,8 %, даргинцы — 1,8 %, греки — 1,2 %, цыгане — 1,1 %, украинцы — 1,1 %, остальные национальности — 9,1 % Russians — 79.9 %, Armenians — 5.8 %, Dargins — 1.8 %, Greeks — 1.2 %, Roma — 1.1 %, Ukrainians — 1.1 %, other nationalities — 9.1 %	302
Владимирская область Vladimir Region	Русские — 95,6 %, остальные национальности — 4,4 % Russians — 95.6 %, other nationalities — 4.4 %	236
Ульяновская область Ulyanovsk Region	Русские — 73,6 %, татары — 12,2 %, чувашы — 7,7 %, мордва — 3,2 %, остальные национальности — 3,3 % Russians — 73.6 %, Tatars — 12.2 %, Chuvash — 7.7 %, Mordovians — 3.2 %, other nationalities — 3.3 %	200
Город Москва Moscow	Русские — 91,6 %, украинцы — 1,4 %, татары — 1,4 %, остальные национальности — 5,6 % Russians — 91.6 %, Ukrainians — 1.4 %, Tatars — 1.4 %, other nationalities — 5.6 %	190
Республика Калмыкия** Republic of Kalmykia**	Калмыки — 57,4 %, русские — 30,2 %, даргинцы — 2,7 %, казахи — 1,7 %, турки — 1,3 %, чеченцы — 1,2 %, аварцы — 1,0 %, остальные национальности — 4,5 % Kalmyks — 57.4 %, Russians — 30.2 %, Dargins — 2.7 %, Kazakhs — 1.7 %, Turks — 1.3 %, Chechens — 1.2 %, Avars — 1.0 %, other nationalities — 4.5 %	150
Приморский край Primorsky Krai	Русские — 85,7 %, украинцы — 2,5 %, остальные национальности — 11,8 % Russians — 85.7 %, Ukrainians — 2.5 %, other nationalities — 11.8 %	114

Примечание. * — в исследование включены только буряты;

** — в исследование включены только калмыки.

Note. * — only Buryats were included in the study;

** — only Kalmyks were included in the study.

стические схемы транспортировки биологических образцов и отсутствие данных по HLA-аллелям жителей этих регионов.

Распределение потенциальных доноров ГСК в регистре в зависимости от региона их рекрутирования представлено в табл. 1.

В 2019 г. для определения дальнейшей стратегии рекрутирования потенциальных доноров в регистр Учреждения были рассчитаны профили распределения четырехлокусных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1 каждой региональной и объединенной донорских популяций. В табл. 2 представлены гаплотипы, частота встречаемости которых в объединенной донорской популяции составила более 0,5 %.

Таблица 2. Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1 объединенной донорской популяции регистра в порядке уменьшения частоты встречаемости

Table 2. HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes of the pooled donor population of the registry in order of decreasing frequency

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
Объединенная донорская популяция (n = 35 117): в общей сложности было определено 4662 гаплотипа из 33 271 потенциально возможного		
<i>Pooled donor population (n = 35 117): a total of 4662 haplotypes of 33 271 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,032244	0,000629
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,030600	0,000693
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,026135	0,000641
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,020647	0,000469
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,017083	0,000609
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,012192	0,000468
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011544	0,000415
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,010327	0,000369
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,009227	0,000361
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,007511	0,000340
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,007456	0,000362
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,007403	0,000360
A*33-B*14-C*08-DRB1*01	0,007108	0,000309
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,006750	0,000345
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,006550	0,000349
A*23-B*44-C*04-DRB1*07	0,005979	0,000262
A*02-B*44-C*05-DRB1*04	0,005361	0,000318
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,005035	0,000285

Из данных табл. 2 следует, что в ходе проведенного анализа в объединенной донорской популяции выявлено 18 четырехлокусных гаплотипов с частотой встречаемости более 0,5 %, из которых 8 гаплотипов характеризуются частотой встречаемости более 1 %.

Для сравнения профилей распределения гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1 региональных популяций с профилем объединенной донорской популяции регистра требовалось определить, для каких популяций доноров данное сравнение не будет информативным из-за незначительной выборки исследованных образцов.

С этой целью на примере 2 наиболее изученных нами популяций рассчитаны гаплотипы HLA-A-B-

C-DRB1 для различного размера выборок. Для популяции доноров Кировской области, которая может рассматриваться в качестве мононационального региона с преобладанием русских, расчет выполнен для выборок $n = 250/500/1000/2000/4000/8000$ доноров (табл. 3). Для популяции доноров Республики Татарстан, характеризующейся значительным смещением национальностей, расчет выполнен для выборок $n = 250/500/1000/2000/4000$ доноров (табл. 4).

Из данных, представленных в табл. 3 и 4, следует, что при одинаковом объеме выборки донорская популяция Республики Татарстан характеризуется большей гетерогенностью по сравнению с популяцией доноров Кировской области. Об этом свидетельствуют как большее количество рассчитанных гаплотипов, так и меньшее количество гаплотипов с частотой встречаемости более 1 %.

Популяция доноров Кировской области характеризуется «выходом на плато» по наиболее распространенным четырехлокусным гаплотипам с незначительным колебанием профиля распределения в десятых и сотых долях процентов уже на выборке из 500 доноров, тогда как для популяции доноров Республики Татарстан это достигается лишь на выборке в 1000 доноров и более.

На основании полученных данных из сравнения профилей распределения гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1, изученных региональных донорских популяций с профилем объединенной донорской популяции, нами исключены относительно мононациональные популяции с объемом исследованной выборки менее 500 доноров. Это Владимирская и Ульяновская области, популяции города Москвы, Приморского края, Республики Калмыкия и смешанные популяции с объемом изученной выборки менее 1000 доноров — Республика Дагестан. Для корректного сравнения указанных популяций с объединенной популяцией доноров сформированного регистра следует увеличить число доноров, рекрутированных в данных регионах.

Сравнение профилей распределения гаплотипов в различных регионах по сравнению с профилем объединенной популяцией доноров сформированного регистра представлено на диаграммах (рис. 1–3).

Из данных, представленных на рис. 1–3, следует, что наибольшие отличия в профиле распределения гаплотипов доноров по сравнению с профилем объединенной популяции доноров регистра обнаружены для донорской популяции Чеченской Республики и бурят Иркутской области.

Значительные отличия выявлены для донорских популяций Удмуртской Республики, Республик Марий Эл и Чувашия; для данных регионов характерны гаплотипы, имеющие частоту встречаемости более 1,00 %, но не попавшие в число гаплотипов с частотой встречаемости более 0,5 %, характерных для объединенной популяции доноров сформированного регистра. Это гаплотипы HLA-A*02-B*40-C*03-DRB1*09, HLA-A*26-B*27-C*01-DRB1*01 для доноров

Таблица 3. Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1, рассчитанные для различных выборок популяции доноров Кировской области, в порядке уменьшения частоты встречаемости (начало)

Table 3. HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes for different sample sizes of the donor from the Kirov Region, in order of decreasing frequency (beginning)

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
Кировская область (n = 250): в общей сложности было определено 272 гаплотипа из 2157 потенциально возможных <i>Kirov Region (n = 250): a total of 272 haplotypes of 2157 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,051146	0,012744
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,037426	0,008360
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,037402	0,009853
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,020000	0,007626
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,019883	0,006655
A*02-B*15-C*03-DRB1*13	0,017677	0,006239
A*25-B*18-C*12-DRB1*04	0,014000	0,006136
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,013949	0,006163
A*02-B*27-C*02-DRB1*01	0,013455	0,006200
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,012055	0,005097
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,012000	0,005019
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,011765	0,005301
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,010578	0,005540
A*02-B*44-C*05-DRB1*11	0,010000	0,004754
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,010000	0,005712
A*24-B*07-C*07-DRB1*07	0,010000	0,005259
A*29-B*44-C*16-DRB1*07	0,010000	0,004374
Кировская область (n = 500): в общей сложности было определено 435 гаплотипов из 3633 потенциально возможных <i>Kirov Region (n = 500): a total of 435 haplotypes of 3633 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,052458	0,007386
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,036628	0,006434
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,027643	0,006097
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,020785	0,005894
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,018748	0,004643
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,016511	0,004488
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,015306	0,003675
A*24-B*15-C*03-DRB1*13	0,013804	0,004626
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,011906	0,003731
A*02-B*15-C*03-DRB1*13	0,011212	0,004117
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,010886	0,003297
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,010832	0,003499
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,010056	0,003949
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,010000	0,003473
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,010000	0,003482
Кировская область (n = 1000): в общей сложности было определено 700 гаплотипов из 5850 потенциально возможных <i>Kirov Region (n = 1000): a total of 700 haplotypes of 5850 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,049616	0,004729
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,037837	0,004417
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,037303	0,005354
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,025417	0,003495
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,022250	0,003333
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,014429	0,002511
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,014407	0,003167
A*02-B*15-C*03-DRB1*13	0,012880	0,003326
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,011901	0,002528
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,011557	0,002290
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010464	0,002461
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,010329	0,002837

Таблица 3. Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1, рассчитанные для различных выборок популяции доноров Кировской области, в порядке уменьшения частоты встречаемости (окончание)

Table 3. HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes for different sample sizes of the donor from the Kirov Region, in order of decreasing frequency (end)

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
Кировская область (n = 2000): в общей сложности было определено 1151 гаплотип из 9366 потенциально возможных <i>Kirov Region (n = 2000): a total of 1151 haplotypes of 9366 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,045778	0,003168
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,035439	0,002872
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,033714	0,002784
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,027334	0,002847
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,016555	0,002160
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,015315	0,002047
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,012371	0,001665
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,011947	0,001848
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011308	0,001707
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010149	0,001645
Кировская область (n = 4000): в общей сложности было определено 1583 гаплотипа из 12 835 потенциально возможных <i>Kirov Region (n = 4000): a total of 1583 haplotypes of 12 835 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,041723	0,002246
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,033541	0,002174
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,032597	0,002174
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,026516	0,001921
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,019277	0,001781
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,016592	0,001494
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,012076	0,001285
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011142	0,001379
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,010436	0,001089
Кировская область (n = 8000): в общей сложности было определено 2262 гаплотипа из 17 939 потенциально возможных <i>Kirov Region (n = 8000): a total of 2262 haplotypes of 17 939 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,042769	0,001666
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,033001	0,001359
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,030415	0,001660
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,024463	0,001530
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,019514	0,001179
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,014470	0,001027
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,012847	0,000981
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,012229	0,000780
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,011408	0,000878

Республики Марий Эл; HLA-A*24-B*57-C*06-DRB1*07, HLA-A*11-B*07-C*07-DRB1*15, HLA-A*24-B*35-C*04-DRB1*13, HLA-A*24-B*44-C*02-DRB1*01 для доноров Удмуртской Республики, A*24-B*35-C*04-DRB1*11, HLA-A*68-B*07-C*07-DRB1*15, HLA-A*02-B*18-C*07-DRB1*03, HLA-A*26-B*27-C*01-DRB1*01, HLA-A*01-B*50-C*06-DRB1*07, HLA-A*02-B*48-C*08-DRB1*12 для доноров Республики Чувашия.

Полученные данные позволяют предположить, что и в других регионах РФ, которые характеризуются смешанным популяционным составом и где русская национальность составляет менее 70 % общего числа

Таблица 4. Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1, рассчитанные для различных выборок популяции доноров Республики Татарстан, в порядке уменьшения частоты встречаемости

Table 4. HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes for different sample sizes of the donor from the Republic of Tatarstan in order of decreasing frequency

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
Республика Татарстан (n = 250): в общей сложности было определено 296 гаплотипов из 2279 потенциально возможных <i>Republic of Tatarstan (n = 250): a total of 296 haplotypes of 2279 potential</i>		
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,042261	0,009489
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,041259	0,010464
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,035826	0,008124
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,014000	0,004999
A*02-B*07-C*07-DRB1*03	0,012174	0,004783
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,010000	0,004677
A*02-B*40-C*03-DRB1*11	0,010000	0,004450
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010000	0,004457
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,010000	0,004959
A*29-B*44-C*16-DRB1*07	0,010000	0,004404
Республика Татарстан (n = 500): в общей сложности было определено 487 гаплотипов из 3931 потенциально возможных <i>Republic of Tatarstan (n = 500): a total of 487 haplotypes of 3931 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,044931	0,007801
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,037496	0,007113
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,029716	0,005693
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,024297	0,005924
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,013759	0,004454
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,012536	0,003672
A*02-B*40-C*03-DRB1*11	0,010000	0,003041
Республика Татарстан (n = 1000): в общей сложности было определено 744 гаплотипа из 6320 потенциально возможных <i>Republic of Tatarstan (n = 1000): a total of 744 haplotypes of 6320 potential</i>		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,035158	0,004093
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,034664	0,004428
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,031564	0,003736
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,018373	0,003331
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,015325	0,003024
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,015012	0,002862
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,011501	0,002449
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,010371	0,002338
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010188	0,002545
Республика Татарстан (n = 2000): в общей сложности было определено 1133 гаплотипа из 9837 потенциально возможных <i>Republic of Tatarstan (n = 2000): a total of 1133 haplotypes of 9837 potential</i>		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,038131	0,003054
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029893	0,002955
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,029360	0,002979
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,021167	0,002810
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,013603	0,001724
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,013119	0,001964
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010162	0,001972
Республика Татарстан (n = 4000): в общей сложности было определено 1639 гаплотипов из 14 368 потенциально возможных <i>Republic of Tatarstan (n = 4000): a total of 1639 haplotypes of 14 368 potential</i>		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,036509	0,002193
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,029492	0,002000
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029251	0,001896
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,021003	0,001740
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,012788	0,001619
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,012492	0,001424
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010749	0,001322
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,010308	0,001237

жителей, следует ожидать выявления новых гаплотипов, частота встречаемости которых в объединенной донорской популяции сформированного регистра невелика. С точки зрения обеспечения максимального разнообразия формируемого регистра доноров ГСК, указанные регионы представляют наибольший интерес и именно за счет них целесообразно дальнейшее расширение ареала рекрутирования новых доноров.

Заключение

Таким образом, можно сформулировать следующие общие требования к рекрутированию потенциальных доноров ГСК в регистр Учреждения:

1. При рекрутировании доноров в новом ранее не исследованном регионе необходимо изучить иммуногенетические особенности жителей на выборке из не менее 500 образцов для относительно мононациональных регионов и не менее 1000 образцов для регионов со смешанным популяционным составом.

2. В случае выявления регионов, имеющих профиль распределения гаплотипов, схожий с объединенной донорской популяцией регистра, рекрутирование целесообразно проводить в тех из них, которые наиболее удобны с логистической точки зрения и с учетом вклада численности населения данных регионов в общероссийскую численность населения (так как нет данных об ассоциированности заболеваемости онкогематологическими заболеваниями с определенными популяциями).

3. В регионах, имеющих значительные отличия профиля распределения гаплотипов в популяции доноров по сравнению с объединенной донорской популяцией регистра, целесообразно вести расширенный рекрутинг доноров, что обеспечит присутствие в регистре максимального числа доноров с различными гаплотипами. Дальнейшего исследования заслуживает изучение вопроса о целесообразности привязки объемов рекрутирования доноров в указанных регионах к вкладу численности их населения в население РФ.

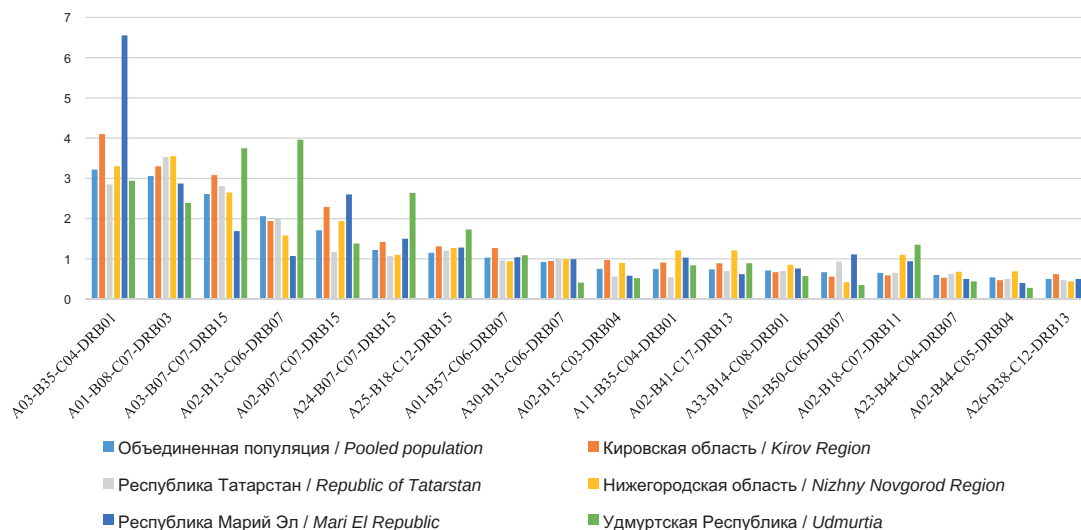


Рис. 1. Диаграмма сравнения профилей гаплотипов донорских популяций Кировской, Нижегородской областей, Республик Татарстан, Марий Эл, Удмуртской Республики с профилем объединенной донорской популяции сформированного регистра

Fig. 1. Comparison of haplotype profiles of local donor populations from the Kirov Region, Nizhny Novgorod Region, Republics of Tatarstan, Mari El Republic, Udmurtia and pooled donor population of the registry

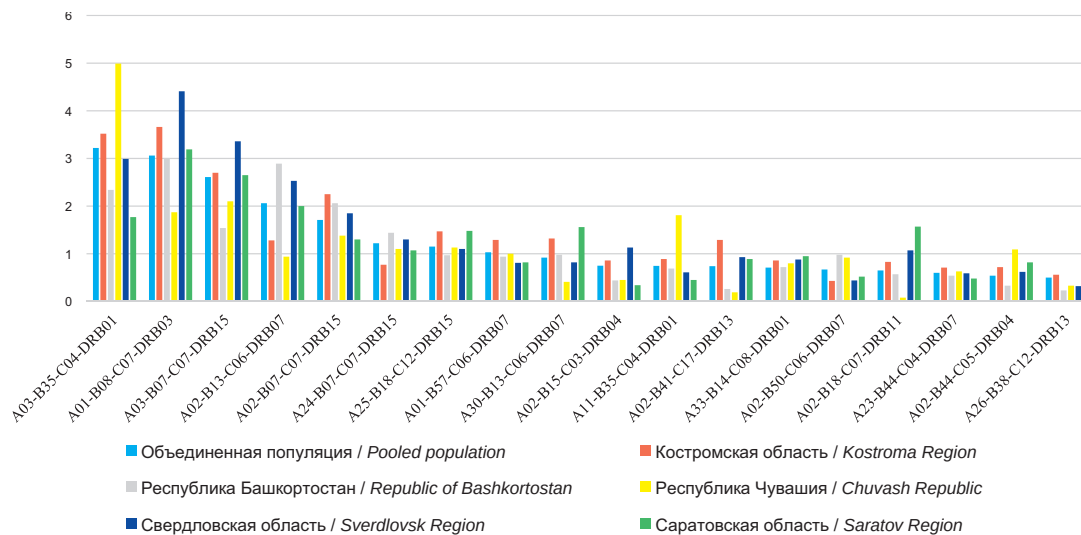


Рис. 2. Диаграмма сравнения профилей гаплотипов донорских популяций Костромской, Свердловской, Саратовской областей, Республик Башкортостан и Чувашия с профилем объединенной донорской популяции сформированного регистра

Fig. 2. Comparison of haplotype profiles of local donor populations from Kostroma Region, Sverdlovsk Region, Saratov Region, Republics of Bashkortostan, Chuvash Republic and pooled donor population of the registry

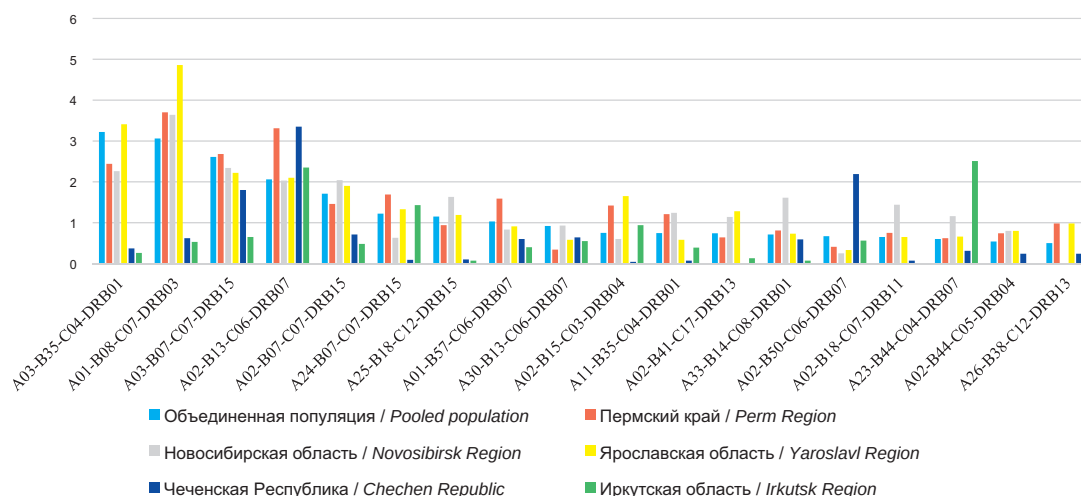


Рис. 3. Диаграмма сравнения профилей гаплотипов донорских популяций Пермского края, Новосибирской, Ярославской, Иркутской областей, Чеченской Республики с профилем объединенной донорской популяции сформированного регистра

Fig. 3. Comparison of haplotype profiles of local donor populations from Perm Region, Novosibirsk Region, Yaroslavl Region, Irkutsk Region, Chechen Republic and pooled donor population of the registry

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch of the FSBI “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.).]
2. Старцева А.Ю., Янушевская Е.А., Усс А.Л., Кривенко С.И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проблемы здоровья и экологии 2011;S:83–5. [Startseva A.Yu., Yanushevskaya E.A., Uss A.L., Krivenko S.I. Practical aspects of donor selection for unrelated transplantation of hematopoietic stem cells. Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Ecology Problems 2011;S:83–5. (In Russ.).]
3. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Handbook for Clinicians. Edit by Wingard J.R., Gastineau D.A., Leather H.L. BPharm, Snyder E., FACP MD, FACP. 2nd edition. Maryland: AABB, 2015. 970 p.
4. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). Вестник гематологии 2015;XI(3):1–20. [Gritsaev S.V., Pavlova I.E., Semenova N.Yu. Selected aspects of hematopoietic stem cell transplantation in oncohematological patients (lecture). Vestnik gematologii = Hematology Bulletin 2015;XI(3):1–20. (In Russ.).]
5. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4:46–69. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: perspectives and alternatives, own experience. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4:46–69. (In Russ.).]
6. Сковрцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячурев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С., Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием. Онкогематология 2017;12(2):54–61. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61. [Skvortsova Yu.V., Shelikhova L.N., Myakova N.V., Biychuev E.R., Kononov D.M., Abramov D.S., Maschan M.A., Skorobogatova E.V., Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Lymphoid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A case of secondary Hodgkin's lymphoma, differential diagnosis with post-transplant lymphoproliferative disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):54–61. (In Russ.).]
7. HLA Alleles Numbers [Electronic resource]: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (appeal date 05.11.2020).
8. WMDA Database. [Electronic resource]: <https://share.wmda.info/display/WMDAREG/Database#/> (appeal date 04.11.2020).
9. Evseeva I., Foeken L., Madrigal A. The Role of Unrelated Donor Registries in HSCT. In: The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Eds. E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kroger. Switzerland: Springer Nature, 2019. P. 19–25.
10. Население России: численность, динамика, статистика [Электронный ресурс]: <http://www.statdata.ru/russia> (дата обращения 05.11.2020). [Population of Russia: number, dynamics, statistics [Electronic resource]: <http://www.statdata.ru/russia> (appeal date 04.11.2020). (In Russ.).]
11. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. Mol Biol Evol 1995;12(5):921–7. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269.
12. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. Evolutionary Bioinformatics Online 2005;1:47–50.
13. Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Тегак О.В., Ашраментова Л.А., Ищук М.В., Дубова Н.А., Ганичева Л.Л., Поздеева О.С., Балановская Е.В., Алексеев Л.П. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы Европейской части. Иммунология 2006;4:198–202. [Boldyreva M.N., Guskova I.A., Bogatova O.V., Yankevich T.E., Khromova N.A., Tegako O.V., Ashramentova L.A., Ischuk M.V., Dubova N.A., Ganicheva L.L., Pozdeeva O.S., Balanovskaya E.V., Alekseev L.P. HLA-genetic diversity of the population of Russia and the CIS. II. Peoples of the European part. Immunologiya = Immunology 2006;4:198–202. (In Russ.).]
14. Поздеева О.С., Болдырева М.Н., Янкевич Т.Э., Алексеев Л.П. Гены гистосовместимости II класса в популяции удмуртов. Иммунология 2014;2:60–3. [Pozdeeva O.S., Boldyreva M.N., Yankevich T.E., Alekseev L.P. Class II histocompatibility genes in the Udmurt population. Immunologiya = Immunology 2014;2:60–3. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 01.11.2020. Принята в печать: 12.11.2020.

Article was received by the editorial staff: 01.11.2020. Accepted for publication: 12.11.2020.

Влияние выбора способа периоперационного обезбоживания на возможность раннего начала энтерального питания как части ранней реабилитации в детской лапароскопической онкохирургии

О.А. Петина¹, Н.В. Матинян^{1, 2}

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

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Ольга Алексеевна Петина o.a.petina@mail.ru

Введение. Необходимость обеспечения нутритивной поддержки (НП) у детей с онкологическими заболеваниями является общепризнанной. Больные с признаками белково-энергетической недостаточности относятся к группе риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Значительную роль в соблюдении протокола ранней реабилитации после операции (early rehabilitation after surgery, ERAS) играет способ периоперационного обезбоживания. Каудальная эпидуральная блокада является наиболее широко используемой регионарной методикой обезбоживания у детей, позволяющей начать раннее энтеральное питание (ЭП) и предотвратить развитие послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель исследования — оценить эффективность тактики выбора периоперационного обезбоживания в ракурсе возможности раннего начала ЭП у детей с онкопатологией, в послеоперационном периоде после проведенных лапароскопических оперативных вмешательств, в целях профилактики пареза ЖКТ в сочетании с ранней активизацией больных.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ASA II–III, оперированных в 2017–2019 гг. по поводу злокачественных опухолей брюшной полости лапароскопическим методом. В группу КА (каудальная анестезия) вошли 23 ребенка, которым в рамках сочетанной анестезии в качестве регионарного компонента применялась каудальная эпидуральная блокада. В группу контроля (ОА) вошли 17 детей, которым проводилась общая анестезия. Проведен анализ раннего послеоперационного (1-е сутки) периода. Послеоперационная НП заключалась в осуществлении раннего ЭП смесями Альфаре® на основе гидролизата белка молочной сыворотки (для детей в возрасте до 1 года) и Пептамен® Юниор на основе гидролизованного белка молочной сыворотки (для детей в возрасте от 1 года до 10 лет). Расчет объема ЭП выполнялся исходя из количества калорий на 1 кг массы тела. Начинали лечебное питание с объемов, составляющих 1/2–2/3 от рассчитанного, далее увеличивали объем до необходимого по переносимости пациента.

Результаты. ЭП у детей в группе КА подключали с $4,7 \pm 0,5$ ч. В группе ОА ЭП у 10 (59 %) пациентов подключили через 20 ч после окончания оперативного вмешательства. У 5 детей развился гастростаз, для разрешения которого потребовалось проведение медикаментозной стимуляции деятельности ЖКТ.

Выводы. Это исследование демонстрирует, что в условиях эффективной нейроаксиальной блокады в периоперационном периоде удается максимально рано начать ЭП, снижая частоту послеоперационного пареза кишечника при лапароскопических оперативных вмешательствах.

Ключевые слова: детская онкология, нутритивная поддержка, каудальная блокада, энтеральное питание, лапароскопические операции

Для цитирования: Петина О.А., Матинян Н.В. Влияние выбора способа периоперационного обезбоживания на возможность раннего начала энтерального питания как части ранней реабилитации в детской лапароскопической онкохирургии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):43–7.

Influence of the choice of the method of perioperative analgesia on the possibility of early initiation of enteral nutrition as part of early rehabilitation in pediatric laparoscopic oncosurgery

O.A. Petina¹, N.V. Matinyan^{1, 2}

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. The need to perform nutritional support for children with cancer is widely recognized. The body of a child suffering from a malignant tumor needs additional amounts of energy and plastic substrates. Patients with signs of protein-energy insufficiency are at risk of developing complications in the early postoperative period. A significant role in compliance with early rehabilitation after surgery (ERAS) protocol is played by the method of perioperative analgesia. Caudal epidural block is the most widely used regional method of analgesia in children, allowing to start earlier enteral nutrition and prevent the development of postoperative paresis of the gastrointestinal tract (GIT), thereby speeding up the recovery of patients after surgery. In this study, we evaluated the effectiveness and safety of early enteral nutrition tactics in oncology children, in the postoperative period during laparoscopic surgical interventions, in order to prevent gastrointestinal paresis

in combination with early activation of patients. In the present study, we evaluated the effectiveness of the tactics of choosing perioperative analgesia from the perspective of the possibility of early initiation of enteral nutrition in children with oncopathology, in the postoperative period after laparoscopic surgical interventions, in order to prevent paresis of the gastrointestinal tract in combination with early activation of patients.

Materials and methods. The study included 40 patients of the research Institute of Children's Oncology and Hematology of the Russian Ministry of health, ASA II–III, operated in 2017–2019 for malignant abdominal tumors by laparoscopic method. Patients were divided into 2 groups randomly. The CB group included 23 children who were treated with caudal epidural block as a regional component of combined anesthesia (CB group, $n = 23$). The control group-GA included 17 children who underwent General anesthesia (group GA, $n = 17$). The analysis of the early postoperative period (day 1) was performed. Postoperative nutritional support was performed to prevent gastrointestinal paresis in combination with early activation of patients and consisted of early (from day 1 after surgery) enteral nutrition. We used a therapeutic mixture of Alfare® based on whey protein hydrolysate (for children under 1 year) and Peptamen® Junior based on hydrolyzed whey protein, a complete balanced dry mix (for children from 1 year to 10 years). The volume of enteral nutrition was calculated based on the number of calories per kg of body weight. We started therapeutic nutrition with volumes of 1/2–2/3 of the calculated volume and increased the volume to the required patient tolerance.

Results. Enteral nutrition in children in the CB group was connected from 4.7 ± 0.5 hours. In the GA group, enteral nutrition was switched on in 10 (59 %) patients 20 hours after the end of surgery. 5 children developed gastrostasis, which required medication to stimulate the gastrointestinal tract.

Conclusions. This study demonstrates that in the conditions of effective neuroaxial blockade in the perioperative period, it is possible to start enteral nutrition as early as possible, reducing to a minimum the frequency of postoperative intestinal paresis during laparoscopic surgical interventions, contributing to early and rapid recovery of patients.

Key words: pediatric oncology, nutritional support, caudal block, enteral nutrition, laparoscopic operations

For citation: Petina O.A., Matinyan N.V. Influence of the choice of the method of perioperative analgesia on the possibility of early initiation of enteral nutrition as part of early rehabilitation in pediatric laparoscopic oncosurgery. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):43–7.

Информация об авторах

О.А. Петина: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o.a.petina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0601-2419>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657

Information about the authors

O.A. Petina: Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o.a.petina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9013-2370>
N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657

Вклад авторов

О.А. Петина: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Н.В. Матинян: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

O.A. Petina: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

N.V. Matinyan: 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

Поиски эффективных методов лечения больных хирургического профиля, стремление снизить риски послеоперационных осложнений, сократить сроки пребывания в стационаре привели к формированию концепции ранней реабилитации после операции (early rehabilitation after surgery, ERAS). Протокол ERAS – современный, мультимодальный периоперационный подход к лечению хирургических больных. Положительные результаты внедрения концепции

ERAS в хирургическую практику обуславливают необходимость модернизации традиционного подхода к оказанию хирургической помощи [1]. В последние годы минимально инвазивная хирургия стала стандартом при проведении различных операций у детей, в том числе и в онкохирургии. Преимуществами лапароскопических вмешательств при различных злокачественных новообразованиях брюшной полости у детей являются сокращение времени послеоперационной мобилизации, раннее начало кормления,

а также сокращение времени перед последующей специфической терапией [2]. Осуществление безопасной и эффективной нутритивной поддержки (НП) для детей, проходящих лечение онкологических заболеваний, признано важной частью комплексного подхода к терапии [3]. Ранняя пероральная гидратация и восстановление энтерального питания (ЭП) являются важными моментами в восстановлении функции системы пищеварения и поддержания нормоволемии и адекватного обмена веществ [4].

Материалы и методы

Дизайн исследования — проспективное, рандомизированное контролируемое, одноцентровое исследование. Проведен анализ раннего послеоперационного (1-е сутки) периода среди 40 пациентов, функциональное состояние ASA II–III, оперированных в 2017–2019 гг. по поводу злокачественных опухолей брюшной полости лапароскопическим методом в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Больные были разделены на 2 группы случайным образом. В группу каудальной анестезии (КА) вошли 23 ребенка, у которых в рамках сочетанной анестезии в качестве регионарного компонента применялась каудальная эпидуральная блокада. В группе КА в качестве адъюванта применяли морфин у 10 (43,5 %) пациентов, промедол — у 13 (56,5 %).

В группу ОА вошли 17 детей, которым проводилась общая анестезия. Общая анестезия была индуцирована севофлураном (быстрая индукция), далее вводился фентанил в дозе 0,002–0,005 мкг/кг внутривенно. После введения рокурония бромид 0,6 мг/кг выполняли интубацию трахеи с последующим проведением пневмопротективной искусственной вентиляции легких. Поддержание анестезии во всех случаях проводили ингаляционно севофлураном (1 минимальная альвеолярная концентрация).

В табл. 1 и 2 представлены демографические, биометрические данные пациентов, а также продолжительность хирургического вмешательства.

Проведен анализ раннего послеоперационного (1-е сутки) периода. Послеоперационная НП заключалась в осуществлении раннего ЭП смесями Альфа-ре® на основе гидролизата белка молочной сыворотки (для детей в возрасте до 1 года) и Пептамен® Юниор на основе гидролизованного белка молочной сыворотки (для детей в возрасте от 1 года до 10 лет). Расчет объема ЭП выполнялся исходя из количества калорий на 1 кг массы тела. Согласно методическим рекомендациям МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», введенным в действие в 2008 г., лечебное питание начинали с объемов, составляющих 1/2–2/3 от рассчитанного, далее постепенно увеличивали объем до необходимого по переносимости пациента.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту, росту, массе тела и длительности операции

Table 1. Distribution of patients by age, height, body weight and duration of surgery

Показатель Parameter	Группа КА, медиана (25 %; 75 %) Group CB, median (25 %; 75 %)	Группа ОА, медиана (25 %; 75 %) Group GA, median (25 %; 75 %)
Мальчики/девочки (всего) Boys/girls (total)	18/5 (23)	10/7 (17)
Возраст, годы Age, years	2 (1; 4)	4 (1; 6)
Масса тела, кг Body weight, kg	13 (10; 17)	16 (9; 19)
Длительность операции, мин Duration of surgery, min	150 (120; 180)	130 (120; 160)

Таблица 2. Распределение больных по типу оперативного вмешательства

Table 2. Distribution of patients by type of surgical intervention

Вид оперативного вмешательства Type of surgical intervention	Группа КА Group CB	Группа ОА Group GA
Резекция печени Liver resection	2 (8,7 %)	—
Адреналэктомия Adrenalectomy	7 (30,4 %)	3 (17,6 %)
Удаление опухоли забрюшинного пространства Removal of retroperitoneal tumor	10 (43,5 %)	13 (76,5 %)
Биопсия образования брюшной полости Biopsy of an abdominal mass	4 (17,4 %)	1 (5,9 %)

Для обработки материала выделяли следующие этапы:

1. Исходный (при поступлении пациента в палату отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)).

2. Время введения и усвоения воды *per os*.

3. Время введения и усвоения ЭП смесью (методом sipfeeding-перорального приема жидких питательных смесей через трубочку или очень маленькими глотками). Эффективность метода оценивалась по таким критериям, как возникновение послеоперационных тошноты и рвоты (ПОТР), гастростаза, время появления самостоятельного стула и сокращение объема внутривенной инфузии в послеоперационном периоде.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для статистического анализа Excel и SPSS 16.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Применялась описательная статистика, такая как среднее значение, стандартное отклонение и процент. Для непараметрических данных вычисляли медиану и 25-й и 75-й перцентили. Сравнение количественных данных между двумя группами проводили с помощью критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении данных. Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты

В табл. 3 отражены критерии оценки эффективности-сти раннего ЭП в группах КА и ОА.

Таблица 3. Критерии оценки эффективности раннего ЭП в группах КА и ОА

Table 3. Criteria for assessing the effectiveness of the early in the group of CB and GA

Показатель Parameter	Группа КА, М ± SD Group CB, M ± SD	Группа ОА, М ± SD Group GA, M ± SD
Время введения воды per os, ч Time of introducing water per os, h	3,2 ± 0,9*	7,6 ± 2,7*
Время начала ЭП, ч Time to start enteral feeding, h	5,5 ± 1,29*	20,3 ± 5,58*
Появление самостоя- тельного стула, ч Self defecation, h	11,7 ± 1,5*	22,9 ± 6,3*
Частота ПОТР, % от группы Frequency of postoperative nausea and vomiting, % of the group	0	59
Частота гастростаза, % от группы Frequency of gastrostasis, % of the group	0	29,4
Объем инфузионной терапии, мл/кг/ч The volume of infusion therapy, ml/kg/h	5,4	8,8

Примечание. М – среднее значение, SD – стандартное отклонение;
* – от момента перевода из операционной.

Note. M – mean, SD – standard deviation; * – from the moment of transfer from the operating room.

Поить детей в группе КА начинали сразу после полного пробуждения, в среднем через $3,2 \pm 0,9$ ч. В группе ОА в связи с послеоперационным парезом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ПОТР поить удавалось начать лишь через $7,6 \pm 2,7$ ч. Тошноты и рвоты ни у одного пациента в группе КА не отмечалось.

ЭП у детей в группе КА начинали с $4,7 \pm 0,5$ ч. В группе ОА его удалось начать лишь у 2 (11,8 %) пациентов через 8 ч после окончания оперативного вмешательства. У 10 (59 %) больных ЭП подключили через 20 ч после окончания оперативного вмешательства в связи с длительной ПОТР.

Появление самостоятельного стула отмечено у всех детей из группы КА в сроки от $12,7 \pm 1,5$ ч после их перевода в палату ОРИТ. Появление самостоятельного стула у пациентов группы ОА отмечено в сроки от $25,3 \pm 2,2$ ч после их перевода в палату ОРИТ.

Тошноты и рвоты ни у одного пациента в группе КА не отмечалось. В группе ОА длительная ПОТР наблюдалась у 10 (59 %) больных.

У 5 (29,4 %) детей в группе ОА развился гастростаз, для разрешения которого потребовалось проведение медикаментозной стимуляции деятельности ЖКТ.

Периоперационная инфузионная терапия проводилась в группе КА в объеме 5,4 (4–9,3) мл/кг/ч, в группе ОА – 8,8 (7–13) мл/кг/ч. При этом интенсивность диуреза в группе КА составила 2,5 (1,8; 3,3) мл/кг/ч, а в группе ОА – 1,8 (1,6; 2,2) мл/кг/ч.

Обсуждение

Технология Fast Track-хирургии («быстрого пути») и ERAS подразумевают ускорение различных этапов лечебного процесса и раннюю реабилитацию после операции. Подбор методов анестезии, минимально инвазивных способов оперативного лечения, оптимального контроля боли и активного послеоперационного восстановления (в том числе раннее пероральное питание и мобилизация) в Fast Track-хирургии уменьшает стрессовые реакции и дисфункцию органов, значительно сокращая время, необходимое для полного восстановления [5, 6].

ЭП (терапия) – комплекс мероприятий, направленных на обеспечение структурной целостности и оптимизацию полифункциональной деятельности ЖКТ и, прежде всего, тонкой кишки как центрального гомеостатизирующего органа. Первоочередной задачей НП является сохранность моторной активности пищеварительной системы. Утрата кишечником моторно-эвакуаторной функции немедленно влечет за собой восходящую миграцию микрофлоры толстой кишки и избыточную бактериальную колонизацию всей тонкой кишки. Это приводит к усилению процессов брожения и газообразования, дальнейшему повышению внутрипросветного давления и растяжению кишечной стенки, что сопровождается микроциркуляторными нарушениями и деструкцией эпителиоцитов слизистой кишечника. Профилактика и минимизация последствий развивающихся структурно-функциональных нарушений ЖКТ в ранний постагрессивный период, и, прежде всего, острой кишечной недостаточности и сопряженным с ней высоким риском развития энтерогенно обусловленных инфекционных осложнений, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности – основная цель ранней энтеральной терапии [7]. Известно, что раннее послеоперационное кормление связано с более короткой продолжительностью пребывания в стационаре и снижением частоты повторных госпитализаций [8]. Особенно важным это представляется у детей с онкологическими заболеваниями. На момент постановки диагноза, по данным проведенных исследований, у 5–8 % детей в развитых и 8–60 % в развивающихся странах наблюдается дефицит питания на основе индекса массы тела. При проведении полихимиотерапии частота недоедания возрастает через 60 дней до 47 %, что подчеркивает необходимость как можно более раннего начала ЭП в послеоперационный период [9]. Одной из наиболее физиологичных форм НП является ЭП. На современном этапе ЭП имеет много возможностей и у детей, и у взрослых. При

использовании промышленных питательных смесей, сбалансированных по основным нутриентам (белки, жиры и углеводы), витаминам и микроэлементам, улучшается функция и структура ЖКТ — увеличиваются мезентериальный и печеночный кровотоки, предотвращается повреждение слизистой оболочки кишечника, понижается риск инфекционных осложнений. В отличие от парентерального питания при ЭП лучше осуществляется поддержание структурной и функциональной интеграции ЖКТ, ему свойственны техническая простота и безопасность, физиологичность и эффективность использования нутритивных субстратов, уменьшение гепатобилиарных осложнений, улучшение исхода и снижение стоимости лечения [10]. В группе КА уже через 4 ч после пробуждения все дети, находящиеся на грудном вскармливании, получили его *per os* и усвоили питание, дети более старшего возраста были накормлены такими смесями, как Альфаре®

(дети в возрасте до 12 месяцев) и Пептамен® Джуниор (дети в возрасте от 1 года). Выбор олигомерных смесей был обусловлен их биологической полноценностью, более низкой осмоляльностью и лучшей всасываемостью, а также тем, что плохая переносимость полимерных смесей может наблюдаться у любой категории больных в раннем постагрессивном периоде. ПОТР и парез ЖКТ ни у одного пациента из группы КА не отмечались, что позволило сократить время послеоперационной мобилизации, а также уменьшить сроки перед последующим специализированным лечением.

Заключение

Это исследование демонстрирует, что основными компонентами, оказывающими наибольшее влияние на сроки послеоперационной мобилизации при лапароскопических оперативных вмешательствах, являются адекватное послеоперационное обезболивание (каудальная блокада) и раннее начало ЭП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарасенко С.В., Богомолов А.Ю., Зайцев О.В., Песков О.Д., Натальский А.А., Соколова С.Н., Дониюкова С.П., Рахмаев Т.С., Баконина И.В., Кадыкова О.А. ERAS – современная концепция ведения хирургических больных. Собственный опыт. «Наука Молодых» (Eruditio Juvenium) 2016;3:67–71. [Tarasenko S.V., Bogomolov A.Yu., Zaitsev O.V., Peskov O.D., Natalsky A.A., Sokolova S.N., Donyukova S.P., Rakhmaev T.S., Bakonina I.V., Kadykova O.A. ERAS is modern concept of treatment of surgical patients. It is own experience. "Nauka Molodykh" (Eruditio Juvenium) = "Science of the Young" (Eruditio Juvenium) 2016;3:67–71. (In Russ.)].
2. Fuchs J., Schafbuch L., Ebinger M., Schäfer J.F., Seitz G., Warmann S.W. Minimally invasive surgery for pediatric tumors – current state of the art. Front Pediatr 2014;2:48. doi: 10.3389/fped.2014.00048.
3. Ward E.J., Henry L.M., Friend A.J., Wilkins S., Phillips R.S. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2015;24(8):CD003298. doi: 10.1002/14651858.CD003298.pub3.
4. Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Ахмедов Ш.И. Оккультные грыжи – преимущество лапароскопической герниопластики (TAPP). «Наука Молодых» (Eruditio Juvenium) 2015;4:70–2. [Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Akhmedov Sh.I. Occult hernia – laparoscopic hernia repair advantage (TAPP). "Nauka Molodykh" (Eruditio Juvenium) = "Science of the Young" (Eruditio Juvenium) 2015;4:70–2. (In Russ.)].
5. Hong J.-Y., Han S.W., Kim W.O., Cho J.S., Kil H.K. A comparison of high volume/low concentration and low volume/high concentration ropivacaine in caudal analgesia for pediatric orchiopexy. Anesth Analg 2009;109:1073–8. doi: 10.1213/ane.0b013e3181b20c52.
6. Wichmann M.W., Roth M., Jauch K.W. A prospective clinical study for multimodal "fasttrack" rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery. Rozhl Chir 2006;85(4):169–75. doi: 10.17816/KMJ1714.
7. Руководство по клиническому питанию. Под ред. проф. Луфта В.М. СПб.: Арт-Экспресс, 2016. 492 с. [Guidance on clinical nutrition. Ed. prof. Luft V.M. SPb.: Art-Express, 2016. 492 p. (In Russ.)].
8. Lee B., Koo B.N., Choi Y.S., Kim M.-S., Lee J.H. Effect of caudal block using different volumes of local anaesthetic on optic nerve sheath diameter in children: a prospective, randomized trial. Br J Anaesth 2017;118(5):781–7. doi: 10.1093/bja/ae078.
9. Agarwal E., Ferguson M., Banks M., Batterham M.B., Capra J., Isenring E. Nutrition care practices in hospital wards: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. Clin Nutr 2012;31:995–1001. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.014.
10. Салтанов А.И., Лейдерман И.Н., Снеговой А.Н. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. 408 с. [Saltanov A.I., Leiderman I.N., Snegovoy A.N. Artificial nutrition in maintenance therapy of cancer patients. M.: Publishing house "Medical Information Agency", 2012. 408 p. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 24.07.2020. Принята в печать: 01.11.2020.

Article was received by the editorial staff: 24.07.2020. Accepted for publication: 01.11.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-4-48-55>

Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев. Обзор литературы

В.А. Фоченкова¹, Г.Г. Радулеску¹, Н.А. Рысев¹, И.С. Клецкая², Д.М. Коновалов^{2,3}, М.Б. Белогурова^{1,4}

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Валерия Андреевна Фоченкова valeria.fochenkova@gmail.com

Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев (ПММОМ) — агрессивная опухоль с высокой частотой локальных рецидивов, редким отдаленным метастазированием, плохим ответом на химиотерапию.

ПММОМ является редкой мягкотканной саркомой первого года жизни, выделенной из группы инфантильных фибросарком (ИФ) и миофибробластических опухолей. Она отличается от других опухолей клиническим течением, морфологическими чертами и в первую очередь молекулярно-генетическими изменениями. Для ИФ характерна перестройка гена *ETV6-NTRK3*, не выявляемая ни у одного пациента с ПММОМ. У больных ПММОМ обнаружена внутренняя tandemная дупликация *BCOR* (*BCOR ITD*), которая позволяет выделить данную опухоль из группы ИФ.

В настоящее время не определены единые подходы к лечению этой опухоли. Радикальное хирургическое удаление является предпочтительным методом терапии. *BCOR ITD* служит терапевтической мишенью. В настоящее время идет поиск таргетных препаратов, которые, возможно, решат проблему лечения ПММОМ.

Ключевые слова: дети, примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев, мягкотканые саркомы, *BCOR*, детская онкология

Для цитирования: Фоченкова В.А., Радулеску Г.Г., Рысев Н.А., Клецкая И.С., Коновалов Д.М., Белогурова М.Б. Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):48–55.

Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. Review of literature

V.A. Fochenkova¹, G.G. Radulesku¹, N.A. Rysev¹, I.S. Kletskaia², D.M. Konovalov^{2,3}, M.B. Belogurova^{1,4}

¹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, 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 Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ⁴Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy (PMMTI) is an aggressive tumor with a high rate of local recurrence, rare metastasis and poor response to chemotherapy.

PMMTI is a rare soft-tissue sarcoma that preferentially affects infants. It is isolated from the group of infantile fibrosarcomas or myofibroblastic tumors. PMMTI differs from other tumors in the clinical course, morphological features and primarily molecular genetic changes. *ETV6-NTRK3* gene fusion is characteristic of infantile fibrosarcomas. However, it is not detected in patients with PMMTI. *BCOR ITD* had been described in patients with PMMTI and it allowed to define this tumor from the group of infantile fibrosarcomas.

Unified treatment approaches have not been identified for this tumor yet. Radical surgical removal is preferred treatment. *BCOR ITD* is a target. Nowadays search for targeted drugs is ongoing and it could help to solve the problem of PMMTI treatment.

Key words: children, primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy, soft-tissue sarcoma, *BCOR*, pediatric oncology

For citation: Fochenkova V.A., Radulesku G.G., Rysev N.A., Kletskaia I.S., Konovalov D.M., Belogurova M.B. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):48–55.

Информация об авторах

В.А. Фоченкова: врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

Г.Г. Радулеску: врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7276-9976>

Н.А. Рысев: к.б.н., научный сотрудник патологоанатомического отделения СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: nikrysev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8261-2438>

И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ikletskaia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры патологической анатомии РМАНПО, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), ведущий научный сотрудник института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

V.A. Fochenkova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

G.G. Radulesku: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7276-9976>

N.A. Rysev: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Pathology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: nikrysev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8261-2438>

I.S. Kletskeya: Pathologist of the Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ikletskeya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

D.M. Kononov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Pathology Department at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

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

Г.Г. Радулеску: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи

Н.А. Рысев, Д.М. Коновалов: научное редактирование статьи

И.С. Клецкая: подготовка иллюстраций, научное редактирование статьи

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

V.A. Fochenkova: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, design of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

G.G. Radulesku: analysis of scientific material, design of the article, writing the text of the article

N.A. Rysev, D.M. Kononov: scientific editing

I.S. Kletskeya: preparation of illustrations, scientific editing

M.B. Belogurova: analysis of scientific material, design of the article, writing the text of the article, scientific 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

Мягкотканые саркомы по частоте встречаемости занимают 5-е место среди всех опухолей детского возраста. Это чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, среди которых чаще всего встречается рабдомиосаркома [1].

Саркомы мягких тканей у детей первого года жизни представляют собой особую группу, отличающуюся большим разнообразием гистологических вариантов, клиническим течением, степенью злокачественности и прогнозом. Самыми частыми мягкоткаными саркомами младенцев являются эмбриональная рабдомиосаркома, инфантильная фибросаркома (ИФ) и недифференцированная саркома [2].

В течение последних 10 лет наметился заметный прогресс в молекулярно-генетических исследованиях при мягкотканых саркомах, что привело к выделению новых нозологических групп.

Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев (ПММОМ) — это редкая опухоль, впервые описанная в 2006 г. R. Alaggio et al. [3]. До этого времени она рассматривалась как вариант

недифференцированной саркомы, позднее как ИФ. Имея морфологические, иммуногистохимические и клинические особенности, отличающиеся от других опухолей, ПММОМ получила название ИФ-подобной опухоли [4]. ПММОМ имеет промежуточный биологический потенциал, характеризуется высокой частотой локальных рецидивов и низким индексом отдаленного метастазирования, в то время как ИФ — опухоль низкой степени злокачественности [1, 5]. Прогноз заболевания ПММОМ значительно хуже, чем при ИФ [6].

Микроскопически: неопластическая ткань с инвазивным характером роста, построена из диффузных полей мелких примитивных овальных и веретеновидных клеток, расположенных среди миксоидного межклеточного вещества, с наличием многочисленных тонкостенных ветвящихся кровеносных сосудов. Клеточность варьирует, очагово могут отмечаться участки нодулярного и пучкового строения, а также мелкие кистозные полости без выстилки (рис. 1–3). Клетки опухоли с равномерными гиперхромными ядрами с мелкодисперсным хроматином, без выраженных ядершек и вариабельным количеством слабоэози-

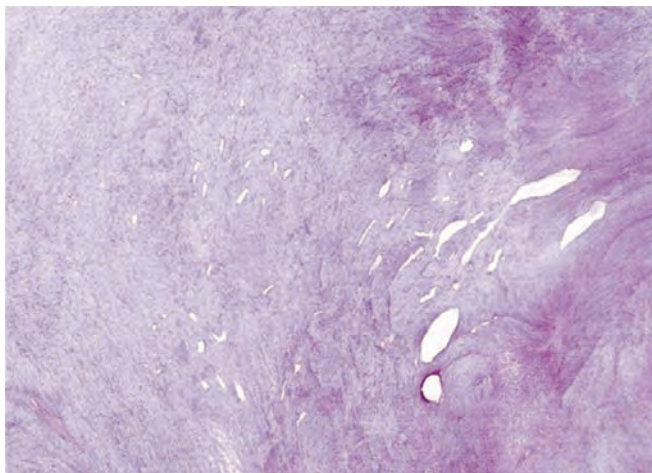


Рис. 1. Ткань опухоли неравномерной клеточности, с очаговым формированием микрокистозных структур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 1. Tumor tissue of uneven cellularity, with focal formation of microcystic structures. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 40$

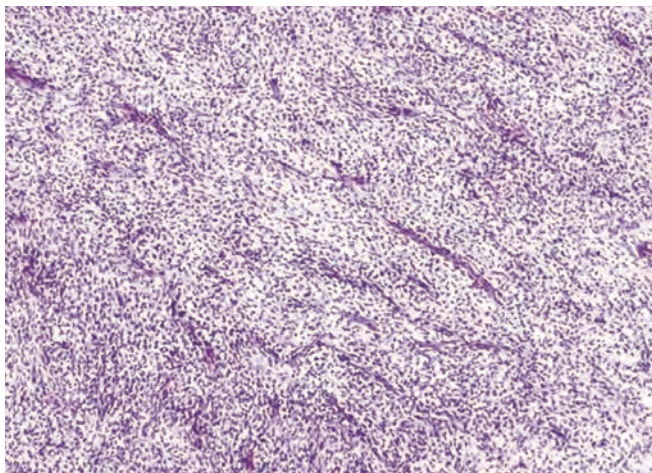


Рис. 2. Клетки расположены мелкими пучками среди миксоидного матрикса, визуализируются многочисленные тонкостенные ветвящиеся кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. The cells are located in small bundles among the myxoid matrix, numerous thin-walled branching blood vessels are visualized. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$

нофильной, а в части клеток — вакуолизированной цитоплазмы (рис. 4) [3, 7].

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли не демонстрируют специфического иммунофенотипа, однако, как правило, в них определяется экспрессия виментина, CD56, CD117, NGFR, циклина D1, TLE1, SATB2 (рис. 5). Реакция с маркерами эндотелиальной, мышечной, фибробластически-миофибробластической, эпителиальной, нейрональной дифференцировки (CD34, Desmin, Myogenin, MyoD1, SMA, Calponin, S100, Lmo2, Beta-catenin, PanCK, EMA, CD68, CD99, GFAP) всегда негативная. Уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 до 15–20 %.

В 2016 г. в журнале “The American Journal of Surgical Pathology” была опубликована работа группы ученых, в которой при молекулярно-генетическом исследовании ПММОМ обнаружена мутация *BCOR-ITD* (вну-

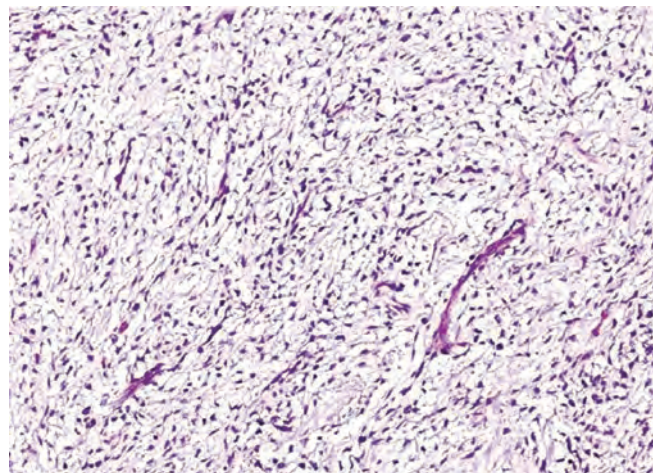


Рис. 3. Участок гипоклеточного строения, веретеновидные и отростчатые элементы опухоли расположены неупорядоченно. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. The site of the hypocellular structure, the fusiform and processional elements of the tumor are located irregularly. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

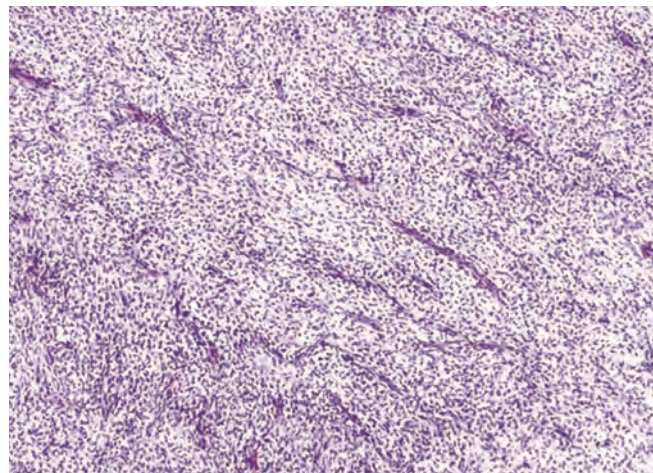


Рис. 4. Клетки опухоли веретеновидной и овоидной формы, с базофильными ядрами с мелкодисперсным хроматином и слабоэозинофильной цитоплазмой с наличием интрацитоплазматических вакуолей в части клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Tumor cells are fusiform and ovoid, with basophilic nuclei with finely dispersed chromatin and weakly eosinophilic cytoplasm with the presence of intracytoplasmic vacuoles in some of the cells. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$

тренная tandemная дупликация), такие же генетические изменения были найдены при светлоклеточной саркоме почки и высокозлокачественной нейроэпителиальной опухоли центральной нервной системы. Эти исследования проводились на группе пациентов детского возраста [6, 8].

Эпидемиологические данные отсутствуют из-за чрезвычайно низкой частоты встречаемости данной опухоли. На момент написания обзора в литературе описаны всего 30 случаев ПММОМ [1, 5, 9]. Локализация опухоли может быть различной. Опубликованы варианты первичной локализации в мягких тканях туловища [1], конечностей [10], брюшной полости [11], головы [12], орбиты [9] и других областей. Эти опухоли имели разные размеры (от 1 до 15 см), нередко без четких границ [1, 13, 14]. Во всех случаях,

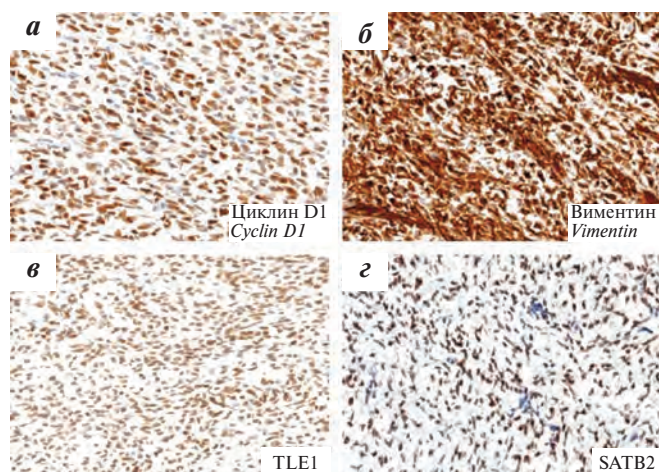


Рис. 5. Иммунофенотип ПММОМ, $\times 200$: а – экспрессия циклина D1; б – экспрессия виментина; в – экспрессия TLE1; г – экспрессия SATB2
Fig. 5. Immunophenotype of PMMTI, $\times 200$: а – expression of cyclin D1; б – vimentin expression; в – expression of TLE1; г – expression of SATB2

кроме 5, заболевание отмечалось у детей младше 1 года, медиана возраста составила 6,6 мес (от 0 до 36 мес).

Терапией выбора при данной патологии является полное хирургическое удаление образования. У пациентов с неоперабельными опухолями лучшая стратегия лечения до сих пор не определена [1, 11].

Молекулярные аспекты примитивной миксоидной мезенхимальной опухоли младенцев

Молекулярно-генетическая диагностика ИФ выявила генетические поломки в виде $t(12;15)(p13;q25)$ [6]. Характерным молекулярно-генетическим признаком ИФ является слияние (fusion) 2 генов: *ETV6* и *NTRK*. Химерный транскрипт *ETV6-NTRK3* встречается в 90% случаев ИФ, при врожденной мезобластной нефроме и секреторной карциноме молочной железы. Однако в группе так называемых ИФ-подобных опухолей данное генетическое изменение не было обнаружено ни в одном случае (табл. 1) [6].

Как отмечалось выше, в 2016 г. опубликованы данные о генетической поломке *BCOR-ITD*, которая была выявлена методами флуоресцентной гибридизации *in situ* и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у 6 из 7 исследуемых пациентов с ПММОМ и не обнаружена ни у одного больного с ИФ [6, 8]. В последующих исследованиях *BCOR-ITD* определялся методом секвенирования нового поколения [5].

Таким образом, детальное изучение этой опухоли с использованием дополнительных методов и новых молекулярно-генетических исследований позволило уже с большей точностью выделить ПММОМ из общей группы ИФ.

Как известно, туморогенез зависит от последовательно приобретенных генных мутаций и/или потери онкосупрессорной функции. Неадекватная экспрессия как онкогенов, так и онкосупрессоров может играть ключевую роль в возникновении злокачественного заболевания и его прогрессии.

Таблица 1. Характеристики ПММОМ и ИФ [6]
Table 1. Characteristics of PMMTI and IF [6]

№	Случай Case	Возраст на момент постановки диагноза Age at initial diagnosis	Локализация опухоли Tumor location	<i>BCOR-ITD</i>	<i>ETV6</i>
1	ПММОМ PMMTI	1 неделя 1 week	Интраверте- брально Paraspinal	+	–
2	ПММОМ PMMTI	9 месяцев 9 months	Спина Back	+	–
3	ПММОМ PMMTI	8 месяцев 8 months	Интраверте- брально Paraspinal	+	–
4	ПММОМ PMMTI	13 месяцев 13 months	Интраверте- брально Paraspinal	+	–
5	ПММОМ PMMTI	2 месяца 2 months	Ступня Foot	+	–
1	ИФ IF	4 месяца 4 months	Плечо Upper arm	–	+
2	ИФ IF	6 месяцев 6 months	Нога Leg	–	+
3	ИФ IF	12 месяцев 12 months	Плечо Upper arm	–	+
4	ИФ IF	7 месяцев 7 months	Шея Neck	–	+
5	ИФ IF	5 недель 5 week	Шея Neck	–	+
6	ИФ IF	8 месяцев 8 months	Рука Arm	–	+
7	ИФ IF	3 месяца 3 months	Предплечье Forearm	–	+
8	ИФ IF	6 месяцев 6 months	Бедро Thigh	–	+
9	ИФ IF	7 недель 7 week	Ступня Foot	–	+
10	ИФ IF	5 недель 5 week	Кисть Hand	–	+
11	ИФ IF	9 месяцев 9 months	Предплечье Forearm	–	+

BCOR – ген, локализованный на 10-й хромосоме (p11.4), является корепрессором (ингибирует экспрессию генов) гена *BLC6*, который в нормальных условиях отвечает за продукцию белка *BLC6* [15, 16].

Подобные генетические изменения были также отмечены у 3 из 4 пациентов со светлоклеточной саркомой почки и у 9 из 22 больных с недифференцированной мелкоклеточной саркомой. Авторы также называют ПММОМ возможной мягкотканной версией светлоклеточной саркомы почки [8].

T. Santiago et al. в своей работе подтверждают этот факт и говорят о том, что выявление *BCOR-ITD* позволяет отдифференцировать ПММОМ от ИФ. В этом исследовании у 17 из 18 пациентов с ПММОМ была выявлена *BCOR-ITD*, ни у одного больного с ИФ она не обнаружена. Также авторы упоминают о возможной биологической роли гиперэкспрессии белка *BCOR/BLC6* в этих редких мезенхимальных опухолях [6].

В настоящее время мутация *BCOR-ITD* является одним из главных критериев в постановке диагноза ПММОМ и дифференциальной диагностике с другими опухолями.

Клинические проявления

В иностранной литературе мы нашли данные о 30 пациентах с диагнозом ПММОМ (табл. 2).

Средний возраст постановки диагноза был 6,6 месяца, причем у 5 пациентов опухоль была диагностирована в месячном возрасте и только у 5 больных заболевание манифестировало после 1 года. Частота поражения мальчиков и девочек была одинаковой.

Клинические проявления заболевания у пациентов с ПММОМ зависели от локализации и размера опухоли. Локализации первичного поражения были чрезвычайно разнообразны: мягкие ткани туловища — 56 %, мягкие ткани конечностей — 24 %, мягкие ткани шеи — 15 %, прочие локализации — 5 %. Среди опухолей туловища 40 % были локализованы паравerteбрально, инвазия позвоночного канала была зарегистрирована в 2 случаях. Эти пациенты имели неврологические осложнения: парез нижних конечностей, нарушение функции тазовых органов [6]. Описаны единичные случаи вовлечения мягких тканей орбиты, грудной клетки, твердого неба, крестцово-копчиковой области [7, 9, 20, 21]. Три пациента имели отдаленные метастазы в головной мозг, спинной мозг, печень, кости, лимфатические узлы [3, 6, 14].

В большинстве случаев отмечался инфильтративный характер роста, что, по-видимому, и привело к локальному рецидиву.

Подходы к лечению и прогностические факторы

Из представленных в литературе данных о 30 пациентах судьба 10 детей не известна, доступны анализу истории болезни 20 больных [6].

Семнадцать из 20 пациентов получили хирургическое лечение в 1-й линии терапии, 2 были прооперированы и получили адъювантную ХТ, 1 больной с метастатической формой получил только химиотерапевтическое лечение.

Два пациента после операции не имели макро- и микроскопически остаточной опухоли и живы, период наблюдения составил 18 и 24 мес. Семь больных имели микроскопически остаточную опухоль, 6 из них живы без признаков заболевания, 1 умер от прогрессирования. Пять пациентов имели макроскопически остаточную опухоль, 3 из них живы с остаточной опухолью. Один пациент с поражением твердого неба первично получал ХТ, ответа на которую не зарегистрировано, затем дважды был оперирован и жив без остаточной опухоли.

ХТ в 1-й линии терапии была применена только у 3 из 20 пациентов, но во 2-й и 3-й линиях цитостатическое лечение использовалось значительно чаще. Основными химиотерапевтическими препаратами

были винкристин, циклофосфан, актиномицин D, ифосфамид, топотекан, доксорубин. Ответ на первичную ХТ был минимальным, лучший ответ имели пациенты, получавшие доксорубин в монорежиме или в комбинации с другими препаратами [5].

При анализе результатов лечения представленной группы становится очевидным, что хирургический метод лечения является основным и радикальность операции определяет прогноз заболевания. К сожалению, в данной группе отмечен невысокий процент радикальных операций. По-видимому, это связано с инфильтративным ростом опухоли.

ХТ в целом была малоэффективной, однако наибольшей эффективностью отличались комбинации цитостатиков, содержащих доксорубин [5, 21].

Локальная ЛТ проводилась 2 пациентам в послеоперационном периоде в дозе до 59,4 Гр [11, 14]. У одного из них через 30 мес возник местный рецидив заболевания в облученной области. Гистологическое исследование рецидивной опухоли показало трансформацию ПММОМ в недифференцированную саркому. В отличие от первичной гистологической картины опухоль имела высокую клеточность, высокий митотический индекс (до 12 митозов), индекс пролиферации (Ki-67) 40 %. Роль ЛТ в этой трансформации является дискуссионной [14]. Провести более детальный анализ характера и объема лечения этих пациентов не представляется возможным из-за недостатка информации. В настоящее время главным прогностическим фактором является характер оперативного вмешательства.

В анализируемой группе молекулярно-генетическое исследование с определением *BCOR-ITD* было выполнено только у 14 из 20 пациентов. В 13 из 14 случаев *BCOR-ITD* был положительным. Данное генетическое событие является главным диагностическим маркером.

Выводы

В настоящее время ПММОМ выделена в отдельную нозологическую группу мягкотканых сарком, благодаря особенностям клинического течения, морфологическим, иммуногистохимическим характеристикам и в первую очередь молекулярно-генетическим изменениям, а именно — наличию мутации *BCOR-ITD*.

Соматические мутации *BCOR* выявлены во многих опухолевых подгруппах. Химерные транскрипты обнаружены в таких редких опухолях, как недифференцированная крупноклеточная саркома младенцев, ПММОМ, светлоклеточная саркома почки, высокозлокачественные нейроэпителиальные опухоли центральной нервной системы. Также изменения в гене *BCOR* были определены в ряде лимфопролиферативных заболеваний.

Глубокие знания функциональной роли различных изменений, связанных с геном *BCOR*, в опухолях из мезенхимальных, гемопоэтических, нейроэпителиальных клеток позволяют установить пути онкоге-

Таблица 2. Характеристики ПММОМ и ИФ [6] (начало)

Table 2. Characteristics of PMMTI and IF [6] (beginning)

№	Автор, год публикации Author, publication year	Возраст на момент постановки диагноза Age at time of diagnosis	Локализация Localization	BCOR-ITD	Первая линия терапии First line of therapy	Рецидив Relapse	Исход Outcome
1	R. Alaggio, 2006 [3]	Новорожденный Newborn	Грудная клетка, шея, живот, спинномозговой канал Chest, neck, abdomen, spinal canal	NA	Операция Surgery	Остаточная опухоль Residual disease	Смерть от сепсиса Dead with disease (sepsis)
2	R. Alaggio, 2006 [3]	Новорожденный Newborn	Надключичная область Supraclavicular region	NA	Операция Surgery	+	NA
3	R. Alaggio, 2006 [3]	2 месяца 2 months	Интравертебрально Paraspinal	NA	Операция Surgery	NA	NA
4	R. Alaggio, 2006 [3]	2 месяца 2 months	Предплечье Forearm	NA	Операция Surgery	—	Без признаков заболевания No evidence of disease
5	R. Alaggio, 2006 [3]	1 месяц 1 month	Бедро Thigh + Mts	+	Операция, ХТ Surgery, CT	+	Без признаков заболевания No evidence of disease
6	R. Alaggio, 2006 [3]	15 дней 15 days	Гортань Larynx	+	Операция, ХТ Surgery, CT	+	Жив с заболеванием Alive with disease
7	L. Muligan, 2011 [17]	8 месяцев 8 months	Ладонная поверхность кисти Palmar surface of the hand	NA	Операция Surgery	+	Без признаков заболевания No evidence of disease
8	J. Lam, 2010 [18]	3 месяца 3 months	Спина Back	NA	Операция Surgery	—	Без признаков заболевания No evidence of disease
9	Q. Gong, 2012 [19]	5 месяцев 5 months	Шея Neck	NA	Операция Surgery	+	Жив с заболеванием Alive with disease
10	Q. Gong, 2012 [19]	Новорожденный Newborn	Пояснично-крестцовая область Dorsal-lumbar region	NA	Операция Surgery	+	NA
11	T.C. Su, 2013 [12]	3 месяца 3 months	Волосистая часть головы Scalp	NA	Операция Surgery	—	Без признаков заболевания No evidence of disease
12	A. Saito, 2013 [20]	19 месяцев 19 months	Крестцово-копчиковая область Sacroccocygeal region	NA	Операция Surgery	—	Без признаков заболевания No evidence of disease
13	D.W. Cuthbertson, 2014 [7]	3 года 3 years	Твердое небо Hard palate	NA	Операция Surgery	+	Без признаков заболевания No evidence of disease
14	N.A. Cipriani, 2014 [10]	15 месяцев 15 months	Лодыжка Malleolus	NA	Операция Surgery	—	Без признаков заболевания No evidence of disease
15	M.C. Guilbert, 2015 [14]	7 месяцев 7 months	Шея Neck + Mts	NA	Операция, ХТ/ЛТ Surgery, CT/RT	+	Жив с заболеванием Alive with disease
16	J.H. Foster, 2016 [21]	3 месяца 3 months	Грудная стенка Chest wall	NA	Операция Surgery	—	Без признаков заболевания No evidence of disease
17	Y.C. Kao, 2016 [8]	9 месяцев 9 months	Брюшная стенка Abdominal wall	+	NA	+	Жив с заболеванием Alive with disease
18	Y.C. Kao, 2016 [8]	6 месяцев 6 months	Забрюшинное пространство Retroperitoneum	+	NA	NA	NA
19	Y.C. Kao, 2016 [8]	10 месяцев 10 months	Брюшная полость Abdominal cavity	+	NA	NA	NA
20	Y.C. Kao, 2016 [8]	4 месяца 4 months	Паравертебрально Paravertebral	—	NA	NA	NA
21	Y.C. Kao, 2016 [8]	1 год 1 year	Бедро Thigh	+	NA	NA	NA
22	S.L. Cramer, 2017 [11]	13 месяцев 13 months	Спинномозговой канал Spinal canal	+	Операция, ЛТ Surgery, RT	+	Без признаков заболевания No evidence of disease
23	T. Santiago, 2018 [6]	14 дней 14 days	Интравертебрально Paraspinal	+	NA	NA	NA
24	T. Santiago, 2018 [6]	9 месяцев 9 months	Спина Back	+	NA	NA	NA

Таблица 2. Характеристики ПММОМ и ИФ [6] (окончание)

Table 2. Characteristics of PMMTI and IF [6] (end)

№	Автор, год публикации Author, publication year	Возраст на момент постановки диагноза Age at time of diagnosis	Локализация Localization	BCOR-ITD	Первая линия терапии First line of therapy	Рецидив Relapse	Исход Outcome
25	T. Santiago, 2018 [6]	8 месяцев 8 months	Интравертебрально Paraspinal	+	NA	NA	NA
26	T. Santiago, 2018 [6]	13 месяцев 13 months	Интравертебрально Paraspinal	+	NA	NA	NA
27	T. Santiago, 2018 [6]	2 месяца 2 months	Стопа Foot	+	NA	NA	NA
28	A.A. Saeed, 2018 [13]	2 года 2 years	Плечо Arm + Mts	NA	Операция, ХТ Surgery, CT	+	NA
29	D. Chacon, 2018 [22]	7 месяцев 7 month	Тонкий кишечник Small bowel	NA	Операция Surgery	NA	NA
30	R.A. Hayes, 2020 [9]	NA	Орбита Orbite	+	Операция Surgery	NA	NA

Примечание. NA – нет данных; Mts – метастазы; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.

Note. NA – not available; Mts – metastasis; CT – chemotherapy; RT – radiation therapy.

неза при данных заболеваниях. Гистологически разные опухоли могут иметь одинаковые генетические поломки и нуждаться в одинаковых лечебных подходах с использованием таргетных препаратов.

В настоящее время используемые методы лечения ПММОМ являются малоэффективными.

Как известно, сегодня, согласно выявленным генетическим особенностям ИФ, секреторная карцинома молочной железы, мезобластная нефрома могут быть объединены в группу *NTRK*-позитивных опухолей и в их лечении могут использоваться ингибиторы тирозин-рецепторной киназы (TRK).

Такие же подходы могут рассматриваться и в отношении других групп опухолей – ПММОМ, недиф-

ференцированной крупноклеточной саркомы младенцев и светлоклеточной саркомы почки, имеющих *BCOR-ITD*.

Если таргетный препарат станет для пациентов доступной опцией терапии, то они должны будут лечиться одинаково независимо от локализации и гистологической картины опухоли. В настоящее время препарата для этой мишени нет, но многочисленные исследования обнадеживают [6, 23].

Благодаря успехам молекулярной генетики, в частности выявлению специфических генетических изменений в опухолях и созданию таргетных препаратов к этим мишеням, возможна персонализация лечебных подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ward E., De Santis 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.
2. Ferrari A., Orbach D., Sultan I., Casanova M., Bisogno G. Neonatal soft tissue sarcomas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(4):231–8. doi: 10.1016/j.siny.2012.05.003.
3. Alaggio R., Ninio V., Rosolen A., Coffin C.M. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. A clinicopathologic report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):388–94. doi: 10.1097/01.pas.0000190784.18198.d8.
4. Parham D.M. Fibroblastic and myofibroblastic tumors of children: new genetic entities and new ancillary testing. *F1000Res* 2018;7:F1000. Faculty Rev-1963. doi: 10.12688/f1000research.16236.1.
5. Asaftei S.D., Campello A., Tirtel E., Colombo S., Vallero S., Boffano M., Fagioli F. Management of unresectable metastatic primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a case report and systematic review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42(3):163–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000001764.
6. Santiago T., Clay M.R., Allen J.S., Orr B.A. Recurrent *BCOR* internal tandem duplication and *BCOR* or *BCL6* expression distinguish primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy from congenital infantile fibrosarcoma. *Mod Pathol* 2018;31(2):374. doi: 10.1038/modpathol.2017.178.
7. Cuthbertson D.W., Caceres K., Hicks J., Friedman E.M. A cooperative approach to diagnosis of rare diseases: primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44(3):310–6. PMID: 25117104.
8. Kao Y.C., Sung S.Y., Zhang L., Huang S.C., Argani P., Chung C.T., Graf N.S., Wright D.C., Kellie S.J., Agaram N.P., Ludwig K., Zin A., Alaggio R., Antonescu C.R. Recurrent *BCOR* internal tandem duplication and *YWHAE-NUTM2B* fusions in soft tissue undifferentiated round cell sarcoma of infancy. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1009–20. doi: 10.3410/f.726195193.793554209.
9. Hayes R.A., Nicholls W., Davies J., Sullivan T.J. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy in the orbit: a new location for a rare tumor. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020;36(4):e91–3. doi: 10.1097/IOP.0000000000001604.
10. Cipriani N.A., Ryan D.P., Nielsen G.P. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with rosettes: a new finding and literature review. *Int J Surg Pathol* 2013;22(7):647–51. doi: 10.1177/1066896913509006.
11. Cramer S.L., Li R., Ali S., Bradley J.A., Kim H.K., Pressey J.G. Successful treatment of recurrent primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with *BCOR* internal tandem duplication. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:868–71. doi: 10.6004/jncn.2017.0124.
12. Su T.C., Hwang M.J., Li C.F., Wang S.C., Lee C.H., Chen C.J. A rare malignant tumor of scalp in a 3-month-old Taiwanese infancy: case report of primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with molecular study. *Med Mol Morphol* 2013;46(2):109–13. doi: 10.1007/s00795-013-0032-1.
13. Saeed A.A., Riaz Q., Din N.U., Altaf S. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with brain metastasis: first reported case. *Childs Nerv Syst* 2018;35(2):363–8. doi: 10.1007/s00381-018-3964-x.
14. Guilbert M.C., Rougemont A.L., Samson Y., Mac-Thiong J.M., Fournet J.C., Bouron-Dal Soglio D. Transformation of a primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy to an undifferentiated sarcoma: a first reported case. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(2):e118–20. doi: 10.1097/MPH.0000000000000107.
15. Astolfi A., Fiore M., Melchionda F., Indio V., Bertuccio S.N., Pession A. *BCOR* involvement in cancer. *Epigenomics* 2019;11(7):835–55. doi: 10.2217/epi-2018-0195.
16. Aldera A.P., Govender D. Gene of the month: *BCOR*. *J Clin Pathol* 2020;73(6):314–7. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206513.
17. Mulligan L., O'Meara A., Orr D., Eadie P., Hayes R., McDermott M. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a report of a further case with locally aggressive behavior. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14(1):75–9. doi: 10.2350/09-12-0770-CR.1.
18. Lam J., Lara-Corrales I., Cammisuli S., Somers G.R., Pope E. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy in a preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2010;27(6):635–7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01323.x.
19. Gong Q., Wang Z., Li X., Fan Q. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: report of two cases and review of the literature. *Pathol Int* 2012;62:549–53. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02836.x.
20. Saito A., Taketani T., Kanai R., Kanagawa T., Kumori K., Yamamoto N., Ishikawa N., Takita J., Yamaguchi S. A case with sacrococcygeal primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:280–2. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829182bb.
21. Foster J.H., Vasudevan S.A., Hicks M.J., Schady D., Chintagumpala M. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy involving chest wall in an infant: a case report and clinicopathologic correlation. *Pediatr Devl Pathol* 2016;19(3):244–8. doi: 10.2350/15-05-1644-CR.1.
22. Chacon D., Correa C., Luengas J.P. Mesenteric primitive myxoid mesenchymal tumor in a 7-month-old boy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:e260–2. doi: 10.1097/MPH.0000000000000945.
23. Juckett L.T., Lin D.I., Madison R., Ross J.S., Schrock A.B., Ali S. A Pan-Cancer Landscape Analysis Reveals a Subset of Endometrial Stromal and Pediatric Tumors Defined by Internal Tandem Duplications of *BCOR*. *Oncology* 2019;96(2):101–9. doi: 10.1159/000493322.

Статья поступила в редакцию: 02.06.2020. Принята в печать: 11.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 02.06.2020. Accepted for publication: 11.08.2020.

Перспективы использования пролонгированных препаратов концентратов фактора свертывания крови IX в лечении гемофилии В

В.Н. Константинова, Т.А. Андреева, А.В. Ким

Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»;
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6а

Контактные данные: Валерия Николаевна Константинова vkonstantinova@yandex.ru

Гемофилия В — наследственное заболевание свертывающей системы крови, обусловленное дефицитом или молекулярными аномалиями фактора свертывания крови IX. Основным методом лечения — внутривенное введение препаратов концентратов фактора свертывания крови IX. Для оптимизации лечения и повышения приверженности пациентов к терапии разработаны концентраты с пролонгированным периодом полужизни.

Ключевые слова: гемофилия В, молекулярные аномалии фактора IX, концентраты с пролонгированным периодом полужизни, ноноксифакт, эфтренакоксифакт, албутрепенакоксифакт, лабораторный контроль

Для цитирования: Константинова В.Н., Андреева Т.А., Ким А.В. Перспективы использования пролонгированных препаратов концентратов фактора свертывания крови IX в лечении гемофилии В. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):56–61.

Prospects for the use of prolonged concentrates of blood clotting factor IX in the treatment of hemophilia B

V.N. Konstantinova, T.A. Andreeva, A.V. Kim

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

Hemophilia B is a hereditary disease of the blood clotting system caused by a deficiency or molecular abnormalities of blood clotting factor IX. The main method of treatment is intravenous administration of coagulation factor IX concentrates. To optimize treatment and increase patient adherence to therapy, concentrates with a prolonged half-life have been developed.

Key words: hemophilia B, molecular abnormalities of factor IX, concentrates with a prolonged half-life, nonacog alfa, efirenacog alfa, albutreponacog alfa, laboratory control

For citation: Konstantinova V.N., Andreeva T.A., Kim A.V. Prospects for the use of prolonged concentrates of blood clotting factor IX in the treatment of hemophilia B. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):56–61.

Информация об авторах

В.Н. Константинова: к.м.н., врач-гематолог Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: vkonstantinova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0452-0145>

Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhc@msn.com; <http://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, Author ID: 954196, SPIN-код: 8529-6758

А.В. Ким: д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: avkim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0253-9451>

Information about the authors

V.N. Konstantinova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: vkonstantinova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0452-0145>

T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: spbhc@msn.com; <http://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, Author ID: 954196, SPIN-code: 8529-6758

A.V. Kim: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of City Polyclinic № 37, e-mail: avkim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0253-9451>

Вклад авторов

Авторами лично проведены сбор и анализ литературных данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи, подготовка списка литературы. Вклад авторов в создание статьи равноценен.

Authors' contributions

The authors personally collected and analyzed literature data, developed the design of the article, wrote the text of the manuscript, edited the article, and prepared the list of references. The authors' contribution to the creation of the article is equivalent.

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

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании CSL Behring. / **Funding.** The article was funding by CSL Behring.

Гемофилия — наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания: VIII (FVIII) — гемофилия А, IX (FIX) — гемофилия В [1].

Гемофилия В встречается примерно у 1 из 30 000 новорожденных мальчиков. Доля этих больных от общего числа пациентов с гемофилией составляет примерно 20–25 %. До 30 % случаев заболевания являются спорадическими, т. е. обусловлены мутациями *de novo* [2].

Ген, ответственный за синтез FIX, расположен на дистальном отрезке X-хромосомы — Xq27.1-q27.2, т. е. рядом с геном, кодирующим синтез коагуляционного FVIII. Он значительно меньше гена антигемофильного глобулина и содержит 8 экзонов и 7 интронов. Впервые нуклеотидная последовательность мРНК гена *F9* была опубликована в 1984 г. D.S. Anson et al. [2]. Синтез FIX:C осуществляется в гепатоцитах и зависит от витамина К. После синтеза молекула подвергается интенсивной модификации в гепатоцитах, которая включает γ -карбоксилирование, β -карбоксилирование, удаление PRE- и PRO-пептидов, сульфатацию, фосфорилирование, добавление карбоксигидратов. Все перечисленные биохимические преобразования молекулы FIX:C способствуют усилению коагуляционных свойств этого протеина после синтеза.

В крови коагуляционный FIX:C находится в виде одноцепочечного профермента, который активируется после отделения активационного пептида. Последний отделяется от молекулы FIX:C после расщепления 2 пептидных связей активированным коагуляционным FXI, а также через активацию внешнего пути коагуляции комплексом активированного коагуляционного FVII и тканевого фактора. После активации коагуляционный FIX участвует в образовании так называемого внутреннего теназного комплекса и способен осуществлять свое основное физиологическое предназначение, т. е. активировать другую сериновую протеазу — фактор Стюарта—Прауэра [2].

В настоящее время известно большое число различных генетических нарушений, которые ведут к недостаточности коагуляционного FIX. Следует отметить, что далеко не все мутации ведут к формированию классического фенотипа гемофилии, встречаются и бессимптомные аномалии. Кроме того, имеется ряд генетических нарушений, предрасполагающих к развитию патологии, значительно отличающейся от типичных клинических проявлений гемофилии. К подобным мутациям следует отнести лейденовскую гемофилию, а также селективную депрессию FIX при лечении непрямых антикоагулянтами [2, 3].

В ряде случаев встречается так называемый лейденовский вариант гемофилии В, при котором этот коагуляционный фактор существенно снижен при рождении и в детстве, но к 10–15 годам его уровень повышается, а у взрослых содержание этого коагуляционного фактора в крови близко к нормальным

значениям. Считается, что причиной этого варианта патологии является нарушение гормональной регуляции экспрессии гена, ответственного за синтез коагуляционного FIX. Одной из возможных причин этого регуляторного нарушения называют мутацию G>A в нуклеотиде 6, обнаруженную в 1988 г. J.B. Fahner et al. [2]. А. Tjarnlund-Wolf указывает, что экспрессия гена *FIX* зависит от степени деструкции HNF-4 (hepatocyte nuclear factor — 4) — тестостерон-чувствительного фрагмента ДНК, осуществляющего контроль продукции FIX у здоровых индивидов [3].

У пациентов с мутациями, ведущими к изменению аминокислотной последовательности пропептида (ALA-10), наблюдается нормальное содержание FIX, но при назначении непрямых антикоагулянтов у таких больных быстро развиваются глубокая депрессия FIX:C и тяжелые геморрагические осложнения. При этом уровень коагуляционного FIX снижается до 1 %, а концентрация других зависимых от витамина К факторов коагуляции находится в диапазоне 20–40 %. У таких пациентов время коагуляции при определении активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) существенно удлинено, а протромбиновое время в пересчете на международное нормализованное отношение находится в терапевтическом диапазоне [2].

Классификация гемофилии В по степени тяжести основана на определении активности FIX. При тяжелой форме заболевания активность коагуляционного FIX составляет менее 1 %, при среднетяжелой форме — 1–5 %, при легкой — более 5%. Степень нарушений свертывания и тяжесть клинических проявлений при гемофилии зависят, как правило, от активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторными и клиническими фенотипами заболевания [1, 3]. Около 60–70 % всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций) [1, 4].

Основным методом лечения и профилактики кровотечений при гемофилии является введение недостающего фактора свертывания крови — гемотрансфузионная терапия. Прошлые столетия отмечены стремительной эволюцией в сфере заместительной терапии — от введения свежей крови и ее основных фракций (одноруппная плазма, криопреципитат) до разработки и внедрения в рутинную практику плазматических, а затем и рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови.

Первый рекомбинантный FVIII (rFVIII) был лицензирован в начале 1990-х годов, первый rFIX — в 1997 г. [5].

Рекомендации по режиму и дозе вводимых концентратов факторов свертывания крови основаны на показателях фармакокинетики препаратов, в частно-

сти на периоде полувыведения белков. Период полувыведения концентратов FVIII составляет 8–12 ч, со значительной индивидуальной вариабельностью (6–24 ч), а концентратов FIX – 18–24 ч. Данные фармакокинетические особенности определяют рекомендации по режиму стандартного профилактического лечения: для пациентов с гемофилией А рекомендовано введение 25–40 МЕ/кг препаратов концентратов через день или 3 раза в неделю, для пациентов с гемофилией В – 1–2 раза в неделю [5, 6].

Частые повторные внутривенные инъекции концентратов факторов свертывания крови обременительны для пациентов с затрудненным венозным доступом, в связи с чем разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с пролонгированным периодом полувыведения являются актуальной задачей на современном этапе.

Основными технологиями для увеличения периода полувыведения факторов свертывания крови в кровотоке являются методики пегилирования и слияния (фьюжн-технология) [7].

При пегилировании различные по массе и размерам молекулы полиэтиленгликоля (20 kDa, 40 kDa, 60kDa) прикрепляются к определенным участкам молекулы фактора свертывания крови (сайт-специфическое пегилирование) [7].

При пегилировании PEG-молекулы создают вокруг исходной молекулы фактора свертывания крови гидрофильное облако, что приводит к значительному увеличению размеров исходного протеина, препятствуя его фильтрации почками [5, 6].

Фьюжн-технология предполагает слияние исходной молекулы фактора свертывания крови с молекулой белка-носителя – альбумина или Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG [8]. Оба белка – альбумин и Fc-фрагмент иммуноглобулина – имеют длительный естественный период полувыведения – до 3 нед [5, 6, 9]. В кровотоке альбумин и Fc-фрагмент IgG предотвращают деградацию белков факторов свертывания крови, а также обеспечивают их длительную рециркуляцию за счет связывания с неонатальным рецептором FcRn моноцитов/макрофагов и эндотелиальных клеток [5, 10]. Fc-молекула посредством пиноцитоза и/или эндоцитоза захватывается моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками, где Fc-фрагмент соединяется с FcRn, постоянно присутствующим в эндосомах. FcRn транспортирует Fc-содержащий протеин обратно в кровоток, предотвращая таким образом его деградацию лизосомами. Таким образом реализуется механизм отсроченного клиренса и удлинение периода функциональной активности фактора свертывания крови в кровотоке [10–12].

Аналогичный FcRn-опосредованный механизм пролонгации периода полувыведения коагуляционных белков реализуется при слиянии молекулы фактора свертывания крови с альбумином [10, 13].

Данная технология гармонично «накладывается» на естественный жизненный цикл экзогенного

FIX: до 30–40 % вводимого белка достаточно быстро покидает сосудистое русло, распределяясь в экстравазальном пространстве [3]. Иммунохимические исследования зафиксировали отложения FIX в тканях лимфатической системы, стенках сосудов. Gla-домен FIX обратимо связывается с коллагеном IV типа субэндотелиальных структур, создавая депо препарата. В последующем FIX повторно высвобождается в кровоток, что обуславливает более длительный период полувыведения FIX по сравнению с FVIII [3].

В настоящее время на международном рынке факторов свертывания крови для лечения пациентов с гемофилией В представлены концентраты FIX, полученные с использованием различных методов пролонгации периода полувыведения препарата, – пегилирование, фьюжн-технология с использованием как Fc-фрагмента иммуноглобулина, так и альбумина в качестве носителя FIX.

N9-GP (Refixia) – нонаког бета пегол (nonacog alfa), Novo Nordisk. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2017 г. [14]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован. По одной PEG-молекуле (40 kDa) прикреплено к молекуле FIX в положениях Asn157 и Asn167: терминальные сиаловые кислоты N-glycan структур rFIX замещаются на сиаловые кислоты, конъюгированные с PEG. Препарат представляет собой смесь пегилированных в указанных сайтах протеинов, содержащихся в равных количествах. При активации PEG-фрагмент отщепляется, оставляя в кровотоке естественный FIX. rFIX часть N9-GP синтезируется в овариальных клетках китайского хомячка.

Многоцентровые клинические исследования N9-GP III фазы продемонстрировали высокую эффективность исследуемого препарата – при проведении профилактического лечения в дозе 40 МЕ/кг 1 раз в неделю остаточная активность FIX оставалась в среднем на уровне 15 % [15]. Данные фармакокинетические особенности препарата нашли отражение в клиническом статусе пациентов: на фоне профилактического лечения 67,9 % больных репортировали отсутствие каких-либо кровотечений в ходе исследования, 85,7% – отсутствие спонтанных кровотечений. Все спонтанные и 90,3% случаев посттравматических кровотечений были успешно купированы однократной инъекцией исследуемого препарата [15].

По итогам клинических исследований зарегистрированный режим профилактического введения нонакога бета – 40 МЕ/кг 1 раз в 1–2 нед. Детям профилактическое лечение N9-GP рекомендовано начинать с дозы 40 МЕ/кг 1 раз в 7–10 дней, при стабильных клинических результатах (отсутствие спонтанных кровотечений) интервалы времени между инъекциями можно постепенно увеличить до 2 нед [15]. При использовании препарата для купирования кровотечений однократное введение N9-GP в дозе 40 МЕ/кг будет способствовать поддержанию остаточной

активности FIX > 40 ЕД/дл в среднем не менее 23 ч, что может способствовать значительному сокращению общего расхода препарата и количеству необходимых инфузий [6].

rFIXFc (Alprolix) — эфтренонаког альфа (eftrenonacog alfa), Biogen. Препарат одобрен FDA в 2014 г. [15]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован. К карбоксильному концу рекомбинантной молекулы FIX через N-терминальный участок присоединен Fc-мономер IgG1, к которому посредством дисульфидного мостика добавлен еще один Fc-мономер. Активация rFIX происходит без расщепления линкера между FIX и Fc. rFIX-Fc-часть продуцируется в клетках почек эмбриона человека [6, 12].

Проведенные клинические исследования I–II фаз продемонстрировали значительное удлинение периода полувыведения для rFIX-Fc по сравнению со стандартной молекулой FIX: 53,5, 57,6 и 56,5 ч после однократного введения препарата в дозе 25, 50 и 100 МЕ/кг соответственно. Средняя продолжительность периода времени, в течение которого остаточная активность FIX достигает 1 %, составляет 7,34, 10,1 и 12,3 дня после однократной инфузии исследуемого препарата в дозах 25, 50 и 100 МЕ/кг соответственно. Результаты программ клинических исследований III фазы B-LONG для взрослых пациентов и Kids B-LONG для детей и подростков подтвердили высокую эффективность и безопасность терапии препаратом rFIX-Fc [11, 12].

По итогам клинических исследований предлагаемый режим профилактического лечения для пациентов в возрасте 12 лет и старше — 50 МЕ/кг 1 раз в неделю или 100 МЕ/кг 1 раз в 10 дней. Для детей в возрасте до 12 лет могут потребоваться более частые или более высокие дозы, рекомендуемая начальная доза составляет 50–60 МЕ/кг каждые 7 дней.

rFIX-FP (Idelvion) — альбутрепенонаког альфа (albutrepenonacog alfa), CSL Behring. Препарат одобрен FDA в 2016 г., в России на данный момент пока не зарегистрирован [14]. rFIX-FP — одноцепочечный протеин, полученный с помощью фьюжн-технологии слияния рекомбинантного человеческого FIX с рекомбинантным человеческим альбумином, соединенных посредством короткого пептидного линкера, кодируемого геном *FIX* и участвующего в активации FIX. Линкер расщепляется теми же ферментами, которые участвуют в активации естественного FIX (т. е. FXIa или комплексом FVIIa/тканевой фактор). При активации происходит отщепление альбумина с высвобождением молекулы FIX. rFIX-FP синтезируется в овариальных клетках китайского хомячка. В конечном продукте отсутствуют какие-либо белки человеческого и/или животного происхождения [6, 16]. Альбумин был выбран в качестве носителя исходной молекулы FIX в связи с его длительным периодом полувыведения — до 20 дней, наличием в кровотоке в достаточно значительных концентрациях, что определяет толерантность к нему иммунной систе-

мы и должно стать залогом низкой частоты развития ингибитора. Кроме того, альбумин нередко используется в качестве стабилизатора в растворителях для коммерческих препаратов факторов свертывания крови, где также зарекомендовал себя как безопасный компонент [17]. В ходе технологического процесса препарат подвергается 3-этапной вирусинактивации с использованием технологий фильтрации, обменной хроматографии и сольвент-детергентной очистки [8].

Опубликованные результаты многочисленных клинических исследований препарата подтверждают безопасность и высокую эффективность альбутрепенонакога альфа [9, 12, 13, 16, 17]. Препарат хорошо переносился пациентами, не было зарегистрировано значимых побочных реакций, в том числе тромбозов эмболических событий и реакций гиперчувствительности, а также случаев формирования ингибиторов и/или ненейтрализующих антител к FIX [17].

Препарат имеет благоприятный профиль фармакокинетических показателей: прирост (incremental recovery) составляет 1,27 ЕД/кг, период полувыведения — до 101,7 ч [13]. Остаточная активность FIX > 5% определяется на 10-й день после однократного внутривенного введения препарата в дозе 25 МЕ/кг или на 14-й день — в дозе 50 МЕ/кг [13].

Исследования, проведенные в педиатрической популяции, не выявили достоверных различий между возрастными группами пациентов 1–5 и 6–11 лет. Как и ожидалось, показатель прироста активности FIX был несколько ниже, а клиренс немного больше, чем у взрослых пациентов [9]. Период полувыведения в возрастной группе 0–6 лет составил в среднем 89,6 ч, в группе 6–11 лет — 92,8 ч [16]. Тем не менее, профилактическое введение 50 МЕ/кг препарата позволяло поддерживать остаточную активность FIX не менее 5 % на 7–10-й дни и не менее 2 % на 14-й день [9, 16].

По результатам клинических исследований было показано, что для профилактического лечения препарат может быть рекомендован пациентам в следующих режимах введения: по 40 МЕ/кг 1 раз в неделю или по 75 МЕ/кг 1 раз в 10, 14 или 21 день [13, 18]. Указанные режимы профилактического лечения сопровождались значительным снижением годового числа спонтанных кровотечений и составили в среднем 0,83, 0,56 и 0,65 для 14, 10 и 7-дневных режимов соответственно [13].

Исследователи особо отметили, что при проведении терапии в режиме «по требованию» у пациентов также значительно снизилось количество кровотечений за год, что связано, по их мнению, с длительным периодом полувыведения препарата [13]. Таким образом, больным, не приверженным к рутинной профилактике, также можно значительно снизить тяжесть и выраженность геморрагического синдрома.

Кроме того, по результатам проведенного анализа, было показано снижение общего количества использованного препарата для проведения профилактического лечения — в среднем на 40 % [13], а по некоторым данным — на 54–58 % [19], чем при применении

ранее использовавшихся факторов свертывания. Использование препаратов с удлинённым периодом полувыведения позволит повысить эффективность проводимого лечения в условиях ограниченного количества концентратов [1, 20, 21].

В свете ближайшей перспективы внедрения препаратов с удлинённым периодом полувыведения в рутинную клиническую практику актуальным становится вопрос корректного лабораторного мониторинга остаточной активности экзогенных факторов свертывания крови. В связи с этим были проведены многочисленные лабораторные исследования по методам оценки остаточной активности FIX [22, 23].

В ходе проведенных исследований было показано, что использование АПТВ-реагентов, содержащих каолин (CK Prest®; Stago) или эллаговую кислоту (Actin FS®; Siemens Health Care Diagnostics), может приводить к получению более низких показателей концентрации FIX-FP в плазме. Разница в результатах, полученных с использованием CK Prest® и/или Actin FS®, по сравнению с другими реактивами может достигать 50 % [22].

Для лабораторного мониторинга пациентов с гемофилией В, получающих лечение альбутрепенонаком, рекомендовано использование АПТВ-реактивов, содержащих в качестве активатора диоксид кремния (silica). Большинство из silica-содержащих реактивов демонстрируют определение показателя прироста восстановления до 70 % от расчетного, а SynthASil® (Werfen/IL) и Pathromtin SL® (Siemens) – до 100 % [22].

При применении АПТВ-реагентов с эллаговой кислотой показатель прироста восстановления варьирует от 50 % – Actin FS® до 130 % – SynthAFax® [22].

Перспективным методом лабораторного мониторинга может стать использование хромогенных методик, однако в настоящее время их применение в рутинной практике крайне ограничено [22]. В целом вопрос корректного лабораторного мониторинга пациентов, получающих терапию препаратами с удлинённым периодом полувыведения, подлежит дальнейшему исследованию и обсуждению.

В настоящее время гемостатическая терапия с использованием концентратов факторов свертывания крови с удлинённым периодом полувыведения получает все большее распространение. Внедрение пролонгированных концентратов приводит к снижению частоты внутривенных инфузий, что, безусловно, сказывается на увеличении приверженности пациентов к проведению рутинной профилактики. Использование современных препаратов сопровождается снижением годового потребления, что оптимизирует расходы на лечение больных.

Таким образом, на современном этапе врачебное и пациентское сообщества становятся не только наблюдателями, но и активными участниками процесса модернизации лечения больных гемофилией. Совместными усилиями предстоит выработать оптимальные подходы к режимам дозирования и лабораторного контроля проводимой терапии, разработке и коррекции современных протоколов лечения пациентов с гемофилией В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. акад. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, 2018. С. 333–375. [Zozulya N.I., Kumskova M.A. Protocol of diagnosis and treatment of hemophilia. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed. by Academician V.G. Savchenko. M.: National Medical Research Center for Hematology, 2018. Vol. 1. Pp. 333–375. (In Russ.)].
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 264 с. [Mamaev A.N. Coagulopathies: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2012. 264 p. (In Russ.)].
3. Tjarnlund-Wolf A., Lassila R. Phenotypic characterization of haemophilia B – understanding the underlying biology of coagulation factor IX. *Haemophilia* 2019;25(4):567–74. doi: 10.1111/hae.13804.
4. Weyand A.C., Pipe S.W. New therapies for hemophilia. *Blood* 2019;133(5):389–98. doi: 10.1182/blood-2018-08-872291.
5. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:99–105. doi: 10.1111/hae.12405.
6. Mannucci P.M., Macuso M.E. Investigational drugs for coagulation disorders. *Expert Opin Invest Drugs* 2013;22(8):945–53. doi: 10.1517/13543784.2013.798302.
7. Oldenburg J., Albert T. Novel products for haemostasis – current status. *Haemophilia* 2014;20(Suppl 4):23–8. doi: 10.1111/hae.12428.
8. Metzner H.J., Weimer T., Kronthaler U., Lang W., Schulte S. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *J Thromb Haemost* 2009;102(4):634–44. doi: 10.1160/TH09-04-0255.
9. Santagostino E. Transforming the treatment for hemophilia B patients: update on the clinical development of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). *Thromb Res* 2016 ;141 Suppl 3:S5–8. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30415-7.
10. Pipe S.W. New therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):650–656. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.650.
11. Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(9):1287–97. doi: 10.1517/14712598.2013.819339.
12. Ducore J.M., Miguelino M.G., Powell J.S. Alprolix (recombinant Factor IX Fc fusion protein): extended half-life product for the prophylaxis and treatment of hemophilia B. *Expert Rev Hematol* 2014;7(5):559–71. doi: 10.1586/17474086.2014.951322.
13. Santagostino E., Martinowitz U., Lissitchkov T., Pan-Petes B., Hanabusa H., Oldenburg J., Boggio L., Negrier C., Pabinger I., von Depka Prondzinski M., Altisent C., Castaman G., Yamamoto K., Álvarez-Roman M.-T., Voigt C., Blackman N., Jacobs I.; PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-669234.
14. Pelland-Marcotte M.-C., Carcao M.D. Hemophilia in a changing treatment landscape. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(3):409–23. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.007.
15. Chan A.K., Alamelu J., Barnes C., Chuansumrit A., Garly M.L., Meldgaard R.M., Young G. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(7):1101–13. doi: 10.1002/rth2.12412.
16. Kenet G., Chambost H., Male C., Lambert T., Halimeh S., Chernova T., Mancuso M. E., Curtin J., Voigt C., Li Y., Jacobs I., Santagostino E. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. *Thromb Haemost* 2016;116(4):659–68. doi: 10.1160/TH16-03-0179.
17. Santagostino E., Negrier C., Klamroth R., Tiede A., Pabinger-Fasching I., Voigh C., Jacobs I., Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012;120(12):2405–11. doi: 10.1182/blood-2012-05-429688.
18. Mancuso M.E., Lubetsky A., Pan-Petes B., Lissitchkov T., Nagao A., Seifert W., Li Y., Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1065–74. doi: 10.1111/jth.14778.
19. Hermans C., Marino R., Lambert C., Mangles S., Sommerer P., Rives V., Maro G., Malcangi G. Real-world utilization and bleed rates in patients with haemophilia B who switched to recombinant factor IX Fusion Protein (rIX-FP): a retrospective international analysis. *Adv Ther* 2020;37(6):2988–98. doi: 10.1007/s12325-020-01300-6.
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1238н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В (профилактике кровотечений или кровоизлияний при неосложненном течении и после успешной индукции иммунной толерантности)» (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 19.02.2013 № 27187). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 20.12.2012 № 1238н “On approval of the standard primary health care to children with hemophilia A, hemophilia B (In prevention of bleeding or hemorrhage in uncomplicated and after successful induction of immune tolerance)” (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 19.02.2013 № 27187). (In Russ.)].
21. Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора VIII, с наследственным дефицитом фактора IX, болезнью Виллебранда. Утвержден Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14.11.2007 № 705. [Standard of care for patients with hereditary factor VIII deficiency, hereditary factor IX deficiency, and Willebrand’s disease. Approved by the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 14.11.2007 № 705. (In Russ.)].
22. Poupard C., Galinat H., Ternisien C., Jouvan F.B., De Maistre E., Duchemin J., Flaujac C., Hezard N., Grand F., Le Cam-Duchez V., Marlu R., Mourey G., Nedelec F., Pineau-Vincent F., Repesse Y., Stepanian A., Szymezak J., Voisin S., Voyer A. L., Jeanpierre E., Lasne D.; French Study Group on Laboratory Management of bleeding disorders (BIMHO group). Multicentre evaluation of CK Prest® for assaying plasma levels of factor IX fused with albumin (Idelvion®). *Haemophilia* 2019;25(5):e327–30. doi: 10.1111/hae.13812.
23. Tripodi A., Chantarangkul V., Novembrino C., Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem* 2019;65(2):254–62. doi: 10.1373/clinchem.2017.284356.

Статья поступила в редакцию: 06.10.2020. Принята в печать: 01.11.2020.

Article was received by the editorial staff: 06.10.2020. Accepted for publication: 01.11.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-4-62-70>

Современный взгляд на оценку и коррекцию нутритивного статуса детей первого года жизни с опухолевыми новообразованиями

О.В. Шумакова^{1,2}, Е.В. Грошева¹, Г.Б. Сагоян², М.В. Рубанская², А.П. Казанцев², Н.В. Матинян²,
К.И. Киргизов², В.Г. Поляков², С.Р. Варфоломеева²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4;

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

Контактные данные: Оксана Витальевна Шумакова o_shumakova@oparina4.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО) – 2-я по частоте причина детской смертности во всем мире. Нутритивный дефицит встречается примерно у 60 % детей с онкологическими заболеваниями, он способствует снижению иммунной функции, задержке заживления ран, нарушению метаболизма лекарственных препаратов, тяжелому и рецидивирующему течению инфекционных осложнений. Недостаточность питания оказывает особо неблагоприятное влияние на исходы и является одной из основных предотвратимых причин смертности у детей первого года жизни. Учитывая тенденцию к росту заболеваемости раком у детей раннего возраста, отсутствие стандартов и рекомендаций по проведению лечебного питания у педиатрических пациентов со ЗНО, организация нутритивной поддержки в детской онкологии становится все более актуальной. В нашей статье представлены современные тенденции в оценке и коррекции нутритивного статуса детей грудного возраста с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: недостаточность питания, нутритивный статус, нутритивная поддержка, злокачественные новообразования, дети грудного возраста

Для цитирования: Шумакова О.В., Грошева Е.В., Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Казанцев А.П., Матинян Н.В., Киргизов К.И., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Современный взгляд на оценку и коррекцию нутритивного статуса детей первого года жизни с опухолевыми новообразованиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):62–70.

A modern view of assessment and correction of the nutritional status in infants with tumor neoplasms

O.V. Shumakova^{1,2}, E.V. Grosheva¹, G.B. Sagoyan², M.V. Rubanskaya², A.P. Kazantsev², N.V. Matinyan²,
K.I. Kirgizov², V.G. Polyakov², S.R. Varfolomeeva²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia;
4 Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,

Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Malignant neoplasms are the second most common cause of infant mortality worldwide. Nutritional deficiency occurs in approximately 60 % of children with cancer and contributes to a decrease in immune function, delayed wound healing, impaired drug metabolism, and a severe and recurrent course of infectious complications. Malnutrition has a particularly adverse effect on outcomes and is one of the main preventable causes of death in infants. Given the growing trend in the incidence of cancer in children of the first years of life, the lack of standards and recommendations for the therapeutic nutrition of these patients, the organization of nutritional support for infants in the context of pediatric oncology is becoming increasingly important. Our article presents current trends in the assessment and correction of the nutritional status of infants with cancer.

Key words: malnutrition, nutritional status, nutritional support, malignant neoplasms, infants

For citation: Shumakova O.V., Grosheva E.V., Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Kazantsev A.P., Matinyan N.V., Kirgizov K.I., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. A modern view of assessment and correction of the nutritional status in infants with tumor neoplasms. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):62–70.

Информация об авторах

О.В. Шумакова: врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, врач-неонатолог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o_shumakova@oparina4.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3627-077X>

Е.В. Грошева: к.м.н., врач-неонатолог, врач-педиатр, заведующий по клинической работе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, e-mail: e_grosheva@oparina4.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4654-4869>

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

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

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657
 К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
 В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

O.V. Shumakova: Neonatologist Department of Pathology of Newborns and Premature Babies No. 2 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Neonatologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o_shumakova@oparina4.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3627-077X>

E.V. Grosheva: Cand. of Sci. (Med.), Neonatologist, Pediatrician, Clinical Director of Department of Pathology of Newborns and Premature Babies No. 2 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, e-mail: e_grosheva@oparina4.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4654-4869>

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

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

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

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

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

О.В. Шумакова, Е.В. Грошева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, А.П. Казанцев, Н.В. Матинян: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Authors' contributions

O.V. Shumakova, E.V. Grosheva: 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

G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

K.I. Kirgizov, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

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

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

Актуальность

Рациональная организация вскармливания особенно важна для детей грудного возраста, имеющих большие потребности в нутриентах на килограмм массы тела, в сравнении с детьми более старшего возраста ввиду повышенной активности процессов роста и развития, становления всех систем органов. Кроме того, вскармливание детей первого года жизни оказывает непосредственное влияние на состояние здоровья в последующем [1].

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются 2-й по частоте причиной детской смертности во всем мире и ежегодно диагностируются примерно у 300 000 детей [2, 3].

Выживаемость детей со ЗНО существенно возросла за последние десятилетия благодаря новым

возможностям визуализации и раннему выявлению, мультидисциплинарному подходу к диагностике и лечению, улучшению поддерживающей терапии [4]. Несмотря на значительный прогресс в этой области, течение онкологического заболевания и связанные с ним методы лечения имеют множество неблагоприятных поздних эффектов [5]. Так, по данным зарубежной литературы, частота развития нутритивного дефицита (НД) у детей со ЗНО стремится к 60 % [6–8].

Недостаточность питания, согласно определению Американского общества энтерального и парентерального питания (ASPEN), является «дисбалансом между потребностью в пищевых веществах и их поступлением в организм ребенка, следствием чего является накопительный дефицит энергии, белка

и микронутриентов и, как результат, нарушение роста и развития ребенка, а также неблагоприятный исход ряда заболеваний» [9].

Ухудшение состояния питания может являться дополнительным фактором, способствующим снижению иммунной функции, задержке заживления ран, нарушению метаболизма лекарственных препаратов, тяжелому и рецидивирующему течению инфекционных осложнений у детей со ЗНО [10–12]. Кроме того, ряд исследований демонстрируют, что достаточное питание играет решающую роль в ответе на лечение, качестве жизни, 5-летней выживаемости и стоимости лечения у онкобольных пациентов, так как даже незначительная недостаточность питания на начальных этапах лечения при длительном течении заболевания может приводить к кахексии в последующем [13, 14].

НД у детей со ЗНО полиэтиологичен; на 1-е место среди причин формирования недостаточности питания выходят течение онкологического заболевания и побочные эффекты химиотерапии и лучевой терапии [15].

Патогенетической основой развития НД при этом являются снижение энтерального поступления питательных веществ как следствие отсутствия пищевого возбуждения, повышенная потребность в нутриентах и энергии на фоне активации катаболических процессов, синдром мальабсорбции, рвота, диарея, мукозит и нарушение метаболических процессов в организме [9, 16].

Согласно текущей статистике, в России возрастной пик заболеваемости детей онкологическими заболеваниями приходится на возраст 0–4 года, причем в последнее время отмечается резкая тенденция к росту заболеваемости в данной возрастной категории (за 23 года — на 63 %) [17]. Учитывая это, а также высокую частоту развития недостаточности питания у детей со ЗНО, предмет организации нутритивной поддержки (НП) пациентов раннего возраста в детской онкологии становится все более актуальным.

НД является одной из основных предотвратимых причин смертности детей раннего возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2010 г.), в мире около 20 млн детей в возрасте до 5 лет имеют недостаточность питания, из них три четверти пациентов возможно «вернуть» в нормальный нутритивный статус (НС) применением лечебных продуктов питания при надлежащей организации ухода и вскармливания. Это будет способствовать снижению заболеваемости и смертности в данной возрастной категории [18].

Помимо вышеперечисленных отрицательных воздействий недостаточности питания на детей с онкологическими заболеваниями, продолжительный НД оказывает особо негативное влияние на формирование головного мозга у детей первого года жизни. Это обусловлено большей потребностью в нутриентах в совокупности с ограниченностью

белково-энергетических резервов, незрелостью ряда метаболических процессов, причем чем меньше возраст ребенка, тем быстрее развивается недостаточность питания при наличии предпосылок [1, 19–21]. Поэтому адекватная организация питания у детей первого года жизни определяет нормальное нервно-психическое, физическое и долгосрочное здоровье [1, 22, 23] не меньше, чем основное заболевание.

Несмотря на важность поддержания адекватного НС для детей грудного возраста с растущими белково-энергетическими потребностями на фоне хронических заболеваний, таких как рак, в детской онкологии в настоящее время существует ряд проблем в организации лечения пациентов с недостаточностью питания:

- недостаточная базовая подготовка детских онкологов в вопросах оценки физического развития и диагностики НД;
- недооценка важности организации лечебного питания в онкологических стационарах и, как следствие, дефицит специалистов-диетологов;
- дефицит смесей и продуктов для специализированного питания;
- отсутствие стандартов, протоколов и рекомендаций по проведению лечебного питания детей со ЗНО [15, 24–27].

Диагностика

Однако НД у детей первого года жизни не должен рассматриваться как неизбежный процесс на любой стадии онкологического заболевания. Первым шагом к организации адекватного вскармливания данной категории пациентов должна стать регулярная оценка НС.

В настоящее время в мировой педиатрической онкологии оценка НС детей не стандартизирована и крайне вариабельна в зависимости от «исторически» сложившихся тенденций в конкретных учреждениях, что обуславливает недооцененность дефицита питания у детей со ЗНО в текущих статистических данных [15, 25–27].

Основным методом оценки НС у детей раннего возраста является антропометрия (измерение длины и массы тела, окружности головы, плеча, толщины кожной складки). Для визуализации динамики и оценки соответствия возрасту показателей массы, длины тела, индекса массы тела, оценки соответствия массы тела длине тела и прочих антропометрических данных у детей первого года жизни рекомендуется использовать графики ВОЗ (2006 г.). Нормы роста детей представлены в перцентилях и стандартных z-отклонениях на рис. 1–10. Расчет показателей антропометрии по z-отклонениям возможен при помощи компьютерной программы WHO Anthro, представленной на сайте ВОЗ для бесплатной установки — <http://www.who.int/childgrowth/software/ru/> [1, 28].

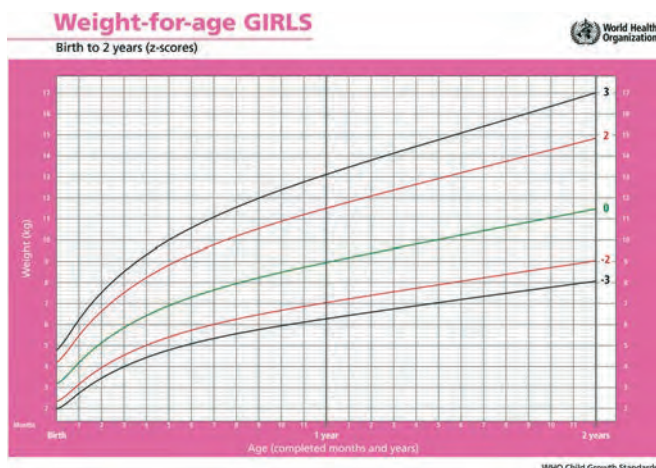


Рис. 1. Масса тела/возраст от рождения до 2 лет (девочки) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 1. Weight for age (girls) from birth to 2 years (z -scores) [28]

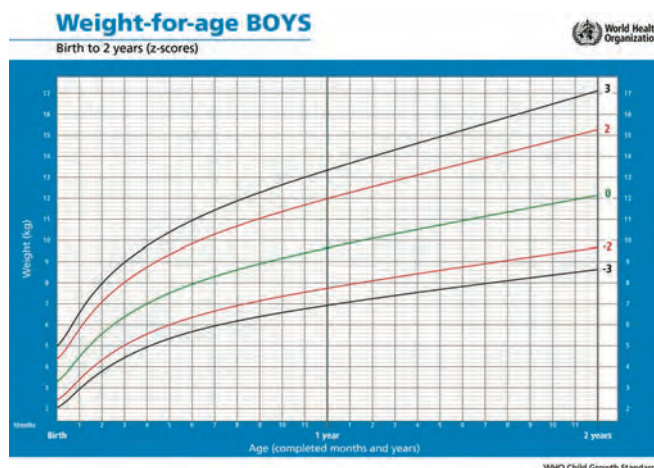


Рис. 4. Масса тела/возраст от рождения до 2 лет (мальчики) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 4. Weight for age (boys) from birth to 2 years (z -scores) [28]

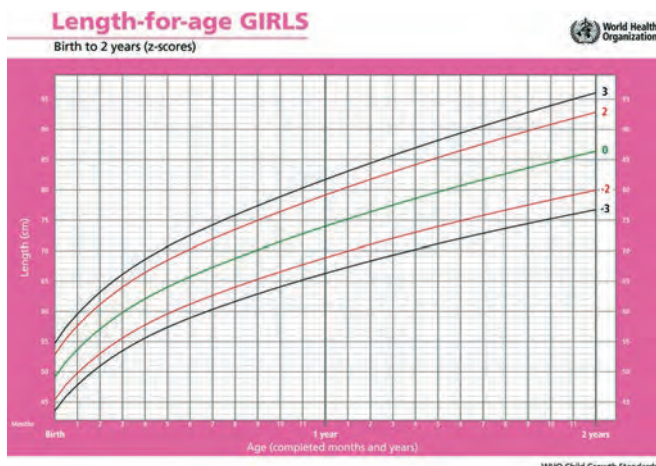


Рис. 2. Длина тела (рост)/возраст от рождения до 2 лет (девочки) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 2. Length for age (girls) from birth to 2 years (z -scores) [28]

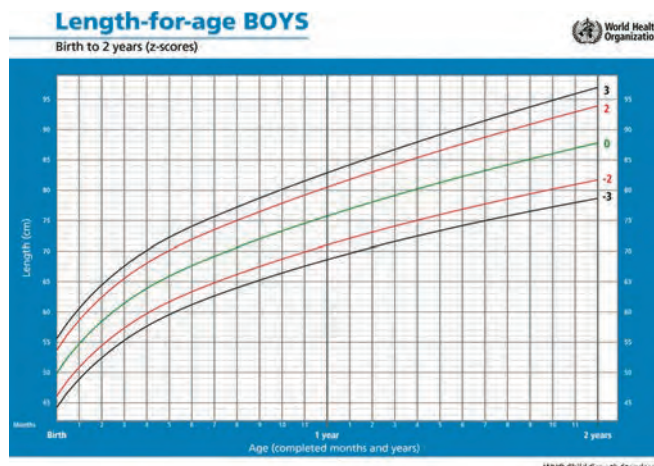


Рис. 5. Длина тела (рост)/возраст от рождения до 2 лет (мальчики) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 5. Length for age (boys) from birth to 2 years (z -scores) [28]

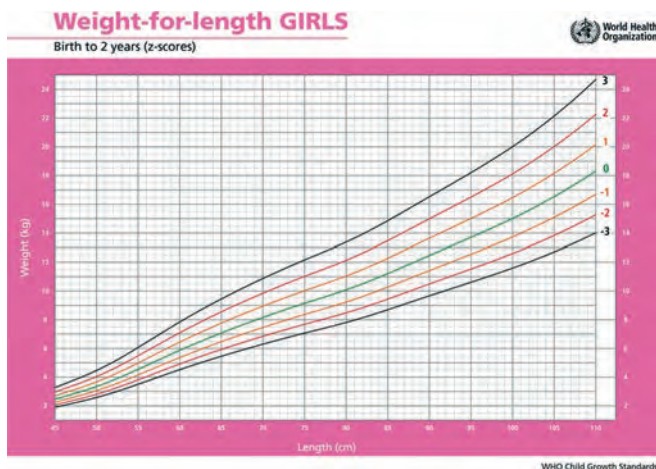


Рис. 3. Масса тела/длина тела (рост) от рождения до 2 лет (девочки) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 3. Weight for length (girls) from birth to 2 years (z -scores) [28]

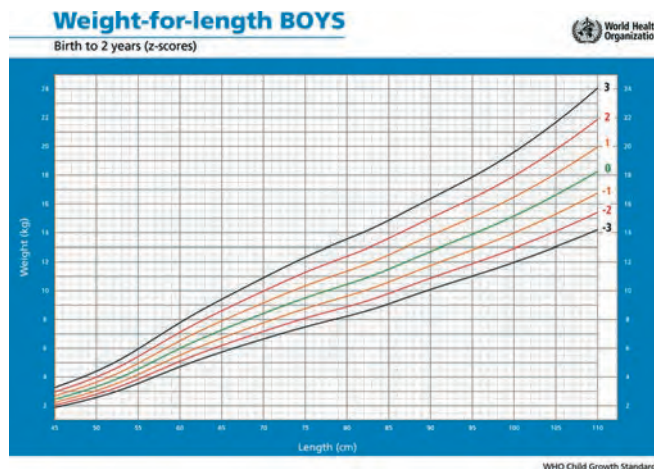


Рис. 6. Масса тела/длина тела (рост) от рождения до 2 лет (мальчики) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 6. Weight for length (boys) from birth to 2 years (z -scores) [28]

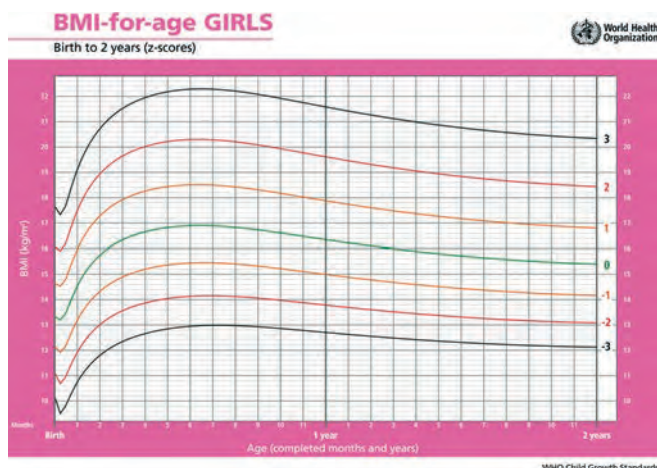


Рис. 7. Индекс массы тела/возраст от рождения до 2 лет (девочки) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 7. Body mass index for age (girls), from birth to 2 years (z -scores) [28]

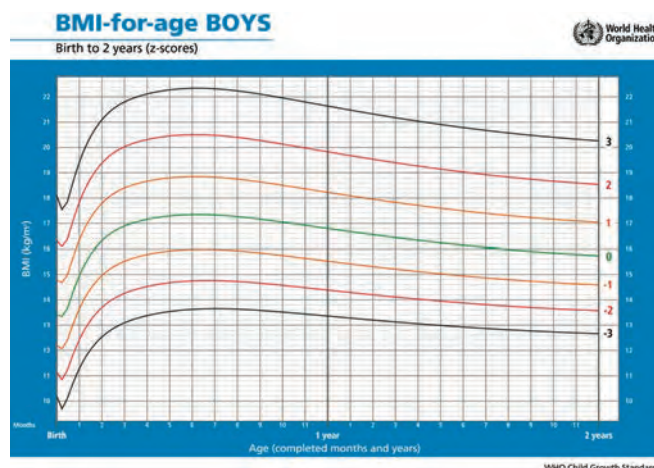


Рис. 9. Индекс массы тела/возраст от рождения до 2 лет (мальчики) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 9. Body mass index for age (boys) from birth to 2 years (z -scores) [28]

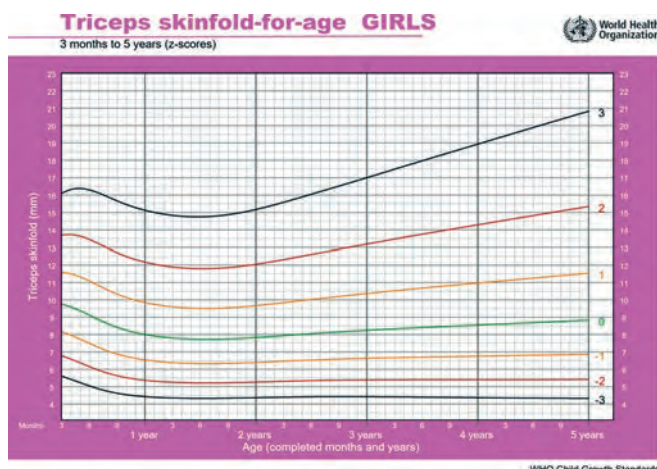


Рис. 8. Толщина кожной складки над трицепсом/возраст от 3 месяцев до 5 лет (девочки) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 8. Triceps skinfold for age (girls) from 3 months to 5 years (z -scores) [28]

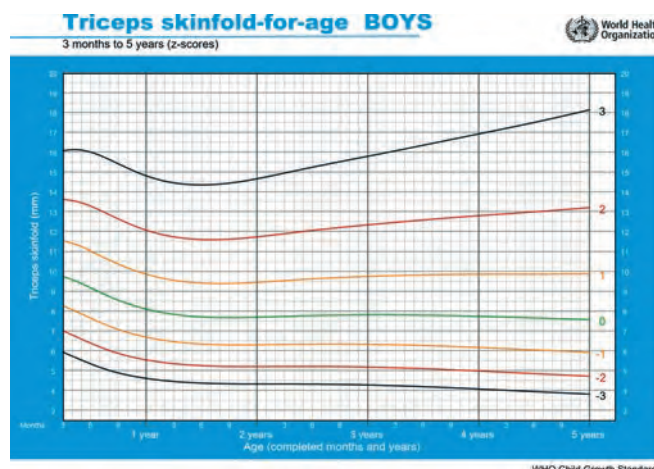


Рис. 10. Толщина кожной складки над трицепсом/возраст от 3 месяцев до 5 лет (мальчики) по стандартным z -отклонениям [28]

Fig. 10. Triceps skinfold for age (boys) from 3 months to 5 years (z -scores) [28]

Адаптированные критерии ВОЗ для оценки антропометрических показателей у детей первого года жизни по z -отклонениям представлены в табл. 1, 2.

Для оценки показателей физического развития доношенных и недоношенных новорожденных Нормы роста детей ВОЗ (2006 г.) были дополнены международными антропометрическими стандартами в зависимости от возраста и пола INTERGROWTH-21 в 2014 г., представленные центильными графиками [1, 29–31].

Особую категорию при антропометрии составляют пациенты с выраженным отеком синдромом и дети со ЗНО больших размеров в дооперационном периоде, у которых динамика массы тела и индекса массы тела являются непоказательными в определении НС. В таких случаях наиболее чувствительным методом оценки состояния питания детей является измерение толщины кожной складки над трицепсом. Этот параметр демонстрирует количество подкожного жира и его распределение [32–34].

Важно отметить, что классификация БЭН у детей по J.C. Waterlow [35] (табл. 3), популярная в исполь-

зовании в педиатрической практике, не была рекомендована для оценки НС детей первого года жизни в наиболее актуальной Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019 г.) [1]. Возможно, это связано с тем, что данная классификация не учитывает необходимость оценки НС ребенка с позиции «догоняющего роста», что является важным показателем тенденции НС детей, особенно грудного возраста. Кроме того, ведущие современные российские [1] и международные [28, 36] исследователи в нутрициологии рекомендуют для оценки физического развития детей первых 5 лет жизни использовать стандартизированные таблицы и графики норм роста детей (ВОЗ, 2006 г.) [28].

Проведение регулярной динамической и стандартизированной (с помощью норм роста детей (ВОЗ, 2006 г.)) оценки основных антропометрических данных у детей первого года жизни со ЗНО позволит выявлять риск недостаточности питания, своевременно производить коррекцию дотации нутриентов, отмечая тенденцию к росту/снижению данных

Таблица 1. Адаптированные критерии ВОЗ для оценки антропометрических показателей у детей первого года жизни по z-отклонениям [1]

Table 1. Adapted WHO criteria for assessing anthropometric indicators in children of the first year of life (z-scores) [1]

Z-отклонения Z-score	Показатели Anthropometric indicators			
	длина тела к возрасту length for age	масса тела к возрасту weight for age	масса тела к длине weight for length	индекс массы тела к возрасту body mass index for age
> +3	Высокорослость Overlength	Избыточная масса тела*	Избыточная масса тела Overweight	Избыточная масса тела Overweight
от +2 до +3 from +2 to +3	Вариант нормы Eutrophy	Избыточная масса тела*	Избыточная масса тела Overweight	Избыточная масса тела Overweight
от +1 до +2 from +1 to +2	Вариант нормы Eutrophy	Вариант нормы Eutrophy	Риск избыточной массы тела Risk of being overweight	Риск избыточной массы тела Risk of being overweight
0 (медиана) 0 (median)				
от -1 до -2 from -1 to -2	Вариант нормы Eutrophy	Вариант нормы Eutrophy	Легкая недостаточность питания Mild undernutrition	Легкая недостаточность питания Mild undernutrition
от -2 до -3 from -2 to -3	Низкорослость** Short stature**	Недостаточная масса тела Wasting (undernutrition)	Умеренная недостаточность питания Moderate undernutrition	Умеренная недостаточность питания Moderate undernutrition
< -3			Тяжелая недостаточность питания Severe undernutrition	Тяжелая недостаточность питания Severe undernutrition

Примечание. * — может свидетельствовать о задержке роста; ** — может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности (БЭН).

Note. * — may indicate stunting; ** — may indicate chronic protein-energy malnutrition (PEM).

Таблица 2. Критерии оценки антропометрических показателей у детей первого года жизни по z-отклонениям, используемые в клинической практике [1]

Table 2. Criteria for assessing anthropometric indicators in children of the first year of life used in clinical practice (z-scores) [1]

Степень недостаточности питания Undernutrition	Масса/длина тела Weight for length	Длина тела/возраст Length for age	Масса тела/возраст Weight for age
Легкая Mild	от -1,0 до -1,9 from -1.0 to -1.9	—	—
Умеренная Moderate	от -2,0 до -2,9 from -2.0 to -2.9	от -2,0 до -2,9 from -2.0 to -2.9	от -2,0 до -2,9 from -2.0 to -2.9
Тяжелая Severe	менее -3,0 < -3.0	менее -3,0 < -3.0	менее -3,0 < -3.0

Таблица 3. Классификация БЭН у детей по J.C. Waterlow (1992 г.), адаптировано из [35]

Table 3. Classification of PEM in children according to J.C. Waterlow (1992), adapted from [35]

Степень/форма БЭН PEM degree	Острая БЭН Acute PEM	Хроническая БЭН Chronic PEM
	отношение массы тела к должностовущей массе тела к росту/длине тела, % the ratio of weight to due weight for height/length, %	отношение роста/длины тела к должностовущему росту/длине тела, % the ratio of height/length to due height/length, %
Норма (0) Norm (0)	> 90	> 95
Легкая (1) Mild (1)	81–90	90–95
Среднетяжелая (2) Moderate (2)	70–80	85–89
Тяжелая (3) Severe (3)	< 70	< 85

антропометрии на фоне измененных параметров питания. Важно оценивать не только массу тела, но и динамику, гармоничность показателей массо-ростовых индексов для дифференциации низкорослых детей с нормальной для них массой тела и детей с НД [32]. Также станет возможно проанализировать статистические показатели антропометрии у детей первого года жизни со ЗНО на различных этапах течения онкологических заболеваний и их терапии, что, вероятно, положит начало разработке систематизированных подходов к лечению НД онкобольных детей раннего возраста.

Коррекция

В настоящее время в детских онкологических стационарах отсутствует соответствие в оценке НС и организации питания [27]. Учитывая важность текущей проблемы, несмотря на отсутствие действующих протоколов менеджмента энтерального вскармливания детей первого года жизни с онкологическими заболеваниями, возможно внедрение неонатальных и педиатрических рекомендаций для детей с недостаточностью питания. В Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019 г.) [1] освещены основные подходы к ведению больных с недостаточностью питания различной этиологии, включая организацию грудного вскармливания, кормления сцеженным грудным молоком и лечебными адаптированными молочными смесями, введение и расширение прикорма. Данные рекомендации требуют дополнений в отношении НП детей с онкологическими заболеваниями после дальнейших исследований, однако могут быть экстраполированы на ведение детей со ЗНО.

После оценки НС ребенка первого года жизни необходимо определить должествующую дотацию нутриентов конкретному пациенту. Если показатели находятся в референсах нормы, выбор субстратов питания (грудное молоко, лечебная смесь, продукты прикорма) определяется базовой белково-энергетической потребностью данной возрастной категории (ориентировочные нормы представлены в табл. 4).

Таблица 4. Потребность в белке и энергии у здоровых детей первого года жизни [1, 37]

Table 4. The need for protein and energy in healthy children of the first year of life [1, 37]

Ценность рациона Nutritional value	Здоровые дети в возрасте 0–6 месяцев Healthy children 0–6 months	Здоровые дети в возрасте 6–12 месяцев Healthy children 6–12 months
Энергия, ккал/кг/сут Energy, kcal/kg/day	115	110
Белок, г/кг/сут Protein, g/kg/day	2,2–2,6	2,9

Примечание. Данные прописаны для детей первого года жизни, рожденных доношенными. Для детей, рожденных недоношенными или с задержкой внутриутробного развития, потребность в нутриентах определяется согласно Клиническим рекомендациям энтерального вскармливания недоношенных детей (2015 г.) [38]

Note. This protein and energy requirement are appropriate for term infants. For preterm infants or for infants with intrauterine growth retardation, the need for nutrients is determined according to the Clinical Guidelines for Enteral Feeding of Premature Infants (2015) [38]

Учитывая широко распространенные данные литературы о повышенной белково-энергетической потребности детей с онкологическими заболеваниями [9, 19–23], для профилактики развития недостаточности питания, вероятно, даже при удовлетворительном НС детям со ЗНО целесообразно назначение субстрата питания, содержащего более высокое количество белка и энергии, чем базовая потребность здорового ребенка данной возрастной категории. Однако в настоящее время отсутствуют исследования, достоверно подтверждающие безопасность применения этой теории для детей первого года жизни. Именно поэтому особо важен мультидисциплинарный подход в лечении детей грудного возраста с НД.

Диагностированная недостаточность питания у детей первого года жизни (вне зависимости от степени) является абсолютным показанием к диетологическому консультированию и организации НП, т. е. в обеспечении дотации питательных веществ за счет использования лечебных смесей энтерального или парентерального питания [39]. Совместно с лечащими врачами-онкологами, специалистами по нутритивным технологиям проводится оценка текущего пищевого статуса ребенка (используя антропометрию, лабораторные методы исследования), расчет фактического питания, подбор «обогащенных» субстратов энтерального вскармливания и методов дотации питательных веществ.

Ориентировочная потребность в белке и энергии у детей первого года жизни с недостаточностью питания представлена в табл. 5.

Таблица 5. Потребность в белке и энергии у детей первого года жизни с недостаточностью питания [1, 37]

Table 5. The need for protein and energy in infants with undernutrition [1, 37]

Ценность рациона Nutritional value	Дети с недостаточностью питания 0–12 месяцев Infants with undernutrition 0–12 months
Энергия, ккал/кг/сут Energy, kcal/kg/day	120–160, иногда* – до 220 120–160, sometimes* – to 220
Белок, г/кг/сут Protein, g/kg/day	3–4, иногда* – до 6 3–4, sometimes* – to 6

Примечание. * – в случаях тяжелой недостаточности питания.

Note. * – in infants with severe malnutrition.

Ввиду того, что недостаточность питания у детей первого года жизни быстро приводит к катаболической направленности обмена и, соответственно, к НД и задержке физического развития, выжидательная тактика в выборе способа вскармливания неприемлема. При увеличении длительности кормления, нежелании или невозможности перорального питания необходимо переходить на зондовый тип кормления (полное парентеральное питание стоит применять исключительно при неэффективном зондовом кормлении или при наличии противопоказаний к энтеральному вскармливанию) [19]. Для пациентов грудного возраста со ЗНО особенно необходимо обеспечить постоянную дотацию нутриентов в должном объеме доступными и сопряженными с меньшим количеством осложнений методами.

Существующие публикации демонстрируют преимущества применения в детской онкологии энтерального питания перед парентеральным за счет более эффективного поддержания белково-синтетической функции при попадании нутриентов через систему воротной вены. Согласно ряду исследований [40–42], энтеральная дотация нутриентов детям со ЗНО (при отсутствии пищевого возбуждения или рвоте – кормление через оро-/назогастральный зонд или гастростомическую трубку) сопряжена с большим положительным влиянием на тенденции увеличения массы и длины тела, индекса массы тела в сравнении с парентеральной. Обеспечение энтеральной нагрузки, даже частичной, наиболее полезно для детей с НД [43], так как способствует формированию толерантности, т.е. переносимости питательных субстратов.

Энтеральное кормление оказывает влияние на улучшение антропометрических показателей детей в первые недели лечения ЗНО, в то время как эффект от применения парентерального питания наступает в среднем только через 3–4 нед после его начала. Среди детей раннего возраста, наиболее часто находящихся в состоянии НД на фоне течения ЗНО, таких, как опухоли Вильмса, медуллобластомы, рабдомиосаркомы, нейробластомы, лейкемии,

особо важно адекватное энтеральное вскармливание с самого начала курса противоопухолевого лечения [44].

Кроме того, парентеральное питание может быть сопряжено с увеличением риска метаболических нарушений, инфекционных осложнений, а также существенно увеличивает стоимость лечения и длительность пребывания в стационаре. Поэтому при отсутствии противопоказаний методом выбора является энтеральное вскармливание, позволяющее более физиологично обеспечивать организм ребенка нутриентами [40, 45].

Заключение

В соответствии с Конвенцией о правах ребенка, все дети грудного возраста имеют право на обеспечение надлежащим питанием [46]. Вскормливание детей первого года жизни является одним из приоритетных направлений улучшения выживаемости детей

и содействует их гармоничному росту и развитию (ВОЗ, 2018 г).

НД у детей грудного возраста является актуальной, корригируемой, но недооцененной проблемой в онкологии. Гиподиагностика и отсутствие своевременной адекватной коррекции НД приводят к ухудшению ответа на терапию и снижению качества жизни, удлинению госпитализации и повышая общую стоимость лечения.

Безусловно, категория детей первого года жизни со ЗНО требует мультидисциплинарного взгляда на проблему недостаточности питания. Исключительно постоянное взаимодействие всей рабочей группы специалистов в детской онкологии (химиотерапевтов, хирургов, диетологов, педиатров, неонатологов, сотрудников диагностических отделов) может выступить «триггером» к созданию оптимальных единых протоколов НП детей первого года жизни и раннего возраста с онкологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М., 2019. 112 с. ISBN 978-5-6042256-5-3. [The program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations. National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health. M., 2019. 112 p. (In Russ.).]
2. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):719-31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
3. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика. *Онкопедиатрия* 2015;2(2):154-7. doi: 10.15690/onco.v2i2.1348. [Aksel E.M. Childhood cancer. Statistics. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(2):154-7. (In Russ.).]
4. Creutzig U., Zimmermann M., Hannemann J., Kraemer I., Herold G., Henze G. Quality management within the competence network of paediatric oncology and haematology. *Klin Padiatr* 2003;215:338-40. doi: 10.1055/s-2003-45494.
5. Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P., Mertens A.C., Donaldson S.S., Stovall M., Hammond S., Yasui Y., Inskip P.D. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-62. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1920.
6. Pietsch J.B., Ford C. Children with cancer: measurements of nutritional status at diagnosis. *Nutr Clin Pract* 2000;15:185-8.
7. Smith D.E., Stevens M.C., Booth I.W. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr* 1991;150:318-22. doi: 10.1007/BF01955930.
8. Sala A., Puncher P., Barr R.D. Children, cancer, and nutrition: a dynamic triangle in review. *Cancer* 2004;100:677-87. doi: 10.1002/cncr.11833.
9. Mehta N.M., Corkins M.R., Lyman B., Malone A., Goday P.S., Carney L.N., Monczka J.L., Plogsted S.W., Schwenk W.F. Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift towards etiology-related definitions. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(4):460-81. doi: 10.1177/0148607113479972.
10. Bosaeus I., Daneryd P., Svanberg E., Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380-3. doi: 10.1002/ijc.1332.
11. Tisdale M.J. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997;13:1-7. doi: 10.1016/s0899-9007(96)00313-9.
12. Gibbons T., Fuchs G.J. Malnutrition: a hidden problem in hospitalized children. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(4):356-61. doi: 10.1177/0009922808324493.
13. Rickard K.A., Grosfeld J.L., Coates T.D., Weetman R., Baehner R.L. Advances in nutrition care of children with neoplastic diseases: a review of treatment, research, and application. *J Am Diet Assoc* 1986;86:1666-76.
14. Gangadharan A., Choi S.E., Hassan A., Ayoub N.M., Durante G., Balwani S., Kim Y.H., Pecora A., Goy A., Suh K.S. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget* 2017;8(14):24009-30. doi: 10.18632/oncotarget.15103.
15. Trimpe K., Shaw M.R., Wilson M., Haberman M.R. Review of the Effectiveness of Enteral Feeding in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(6):439-45. doi: 10.1177/1043454217712982.
16. Tyc V.L., Vallelunga L., Mahoney S., Smith B.F., Mulhern R.K. Nutritional and treatment-related characteristics of pediatric oncology patients referred or not referred for nutritional support. *Med Pediatr Oncol* 1995;5:379-88. doi: 10.1002/mpo.2950250504.
17. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции. *Российский онкологический журнал* 2015;20(2):43-7. [Men T.Kh., Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Malignancies in children in Russia: trends and highlights. *Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2015;20(2):43-7. (In Russ.).]
18. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье матерей, новорожденных, детей и подростков (2010 г.). [Электронный ресурс]: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/mortality/ru/. [World Health Organization. Health of mothers, newborns, children and adolescents (2010). [Electronic resource]: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/mortality/ru/. (In Russ.).]

19. Barron M.A., Pencharz P.B. Nutritional issues in infants with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7 Suppl):1093–6. doi: 10.1002/pbc.21348.
20. Шамаков А.Н., Елизарьева Н.Л., Касымов А.В. Влияние заболевания на расход энергии у новорожденных. *Общая реаниматология* 2016;12:3. doi: 10.15360/1813-9779-2016-3-34-40. [Shmakov A.N., Elizar'eva N.L., Kasymov V.A. Relations of Nosological Factors and Energy Expenditure in Newborns. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2016;12:3. (In Russ.)].
21. Koletzko B. Nutritional needs of children and adolescents. In: *Basics in Clinical Nutrition*. L. Sobotka, ed. Prague: Galen, 2004. Pp. 45–55.
22. Hecht C., Weber M., Grote V., Daskalou E., Dell'Era L., Flynn D., Gerasimidis K., Gottrand F., Hartman C., Hulst J., Joosten K., Karagiozoglou-Lampoudi T., Koetse H.A., Kolaček S., Książek J., Niseteo T., Olszewska K., Pavesi P., Piwowarczyk A., Rouseaux J., Shamir R., Sullivan P.B., Szajewska H., Vernon-Roberts A., Koletzko B. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. *Clin Nutr* 2015;34(1):53–9. doi: 10.1016/j.clnu.2014.01.003.
23. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г., Симакова М.А. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки. *Медицинский совет* 2019;2:200–8. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-200-208. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Sugyan N.G., Simakova M.A. Malnutrition in pediatric practice: differential diagnosis and possibilities for nutritional support. *Meditinsky Sovet = Medical Council* 2019;2:200–8. (In Russ.)].
24. Цейтлин Г.Я., Литвинов Д.В., Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Васильева Е.С., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Организационные и методические проблемы клинического питания в детской онкологии. *Российский журнал детской онкологии и гематологии* 2014;(1):32–6. [Tseitlin G.Ya., Litvinov D.V., Konovalova M.V., Vashura A.Yu., Vasilyeva Ye.S., Sidorenko L.V., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. Clinical nutrition in pediatric oncology: organizational and methodical problems. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2014;(1):32–6. (In Russ.)].
25. Robinson D.L., Loman D.G., Balakas K., Flowers M. Nutritional screening and early intervention in children, adolescents, and young adults with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2012;29(6):346–55. doi: 10.1177/1043454212460921.
26. Ladas E.J., Sacks N., Brophy P., Rogers P.C. Standards of nutritional care in pediatric oncology: results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. *A Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):339–44. doi: 10.1002/pbc.20435.
27. Selwood K., Ward E., Gibson F. Assessment and management of nutritional challenges in children's cancer care: a survey of current practice in the United Kingdom. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14(5):439–46. doi: 10.1016/j.ejon.2010.04.004.
28. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards. [Электронный ресурс]: <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru/>.
29. Villar J., Cheikh I.L., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G., Lambert A., Papageorgiou A.T., Carvalho M., Jaffer Y.A., Gravett M.G., Purwar M., Frederick I.O., Noble A.J., Pang R., Barros F.C., Chumlea C., Bhutta Z.A., Kennedy S.H.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384(9946):857–68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
30. The global health network: INTERGROWTH-21st. Translated Resources. Charts and Tables. [Электронный ресурс]: <https://intergrowth21.tghn.org/translated-resources/>.
31. Villar J., Giuliani F., Fenton T.R., Ohuma E.O., Ismail L.C., Kennedy S.H.; INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet* 2016;387(10021):844–5. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6.
32. Puntis J.W.L. Clinical Evaluation and Anthropometry. In: *Pediatric Nutrition in Practice. World Review of Nutrition and Dietetics*. Koletzko B., ed. 2nd, revised edition. Basel, Karger, 2015. Pp. 6–13.
33. Myatt M., Khara T., Collins S. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food Nutr Bull* 2006;27(3 Suppl):7–23. doi: 10.1177/15648265060273S302.
34. Alam N., Wojtyniak B., Rahaman M.M. Anthropometric indicators and risk of death. *Am J Clin Nutr* 1989;49(5):884–8. doi: 10.1093/ajcn/49.5.884.
35. Waterlow J.C., Golden M.H.N., Patrick J. Protein-energy malnutrition: treatment. 2nd edition. Published by E. Arnold. Pp. 49–71. doi: 10.13140/RG.2.1.1067.6322.
36. da Silva Ferreira H. Anthropometric assessment of children's nutritional status: a new approach based on an adaptation of Waterlow's classification. *BMC Pediatr* 2020;20(1):65. doi: 10.1186/s12887-020-1940-6.
37. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. [Norms of physiological energy and nutrients needs for various population groups of the Russian Federation. МР 2.3.1.2432-08. (In Russ.)].
38. Энтэральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации. М., 2015. [Электронный ресурс]: <http://neonatologyngo.geotar.ru/>. [Enteral feeding of preterm infants. Clinical guidelines. М., 2015. [Electronic resource]: <http://neonatologyngo.geotar.ru/>. (In Russ.)].
39. Детское питание: руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. 4-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. С. 452–465. [Child nutrition: a guide for practitioners. V.A. Tutelyan, I.Ya. Kon, eds. 4th ed. М.: Medical Information Agency, 2017. Pp. 452–465. (In Russ.)].
40. Bakish J., Hargrave D., Tariq N., Laperriere N., Rutka J.T., Bouffet E. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 2003;98(5):1014–20. doi: 10.1002/cncr.11598.
41. Parbhoo D.M., Tiedemann K., Catto-Smith A.G. Clinical outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy in children with malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1146–8. doi: 10.1002/pbc.22873.
42. Schmitt F., Caldari D., Corradini N., Gicquel P., Lutz P., Leclair M.D., Podevin G. Tolerance and efficacy of preventive gastrostomy feeding in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):874–80. doi: 10.1002/pbc.24161.
43. Barbosa J.M., Pedrosa F., Cabral P.C. Nutritional status and adequacy of enteral nutrition in pediatric cancer patients at a reference center in northeastern Brazil. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1099–105. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5869.
44. Trimpe K., Shaw M. R., Wilson M., Haberman M.R. Review of the Effectiveness of Enteral Feeding in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(6):439–45. doi: 10.1177/104345421712982.
45. Klawitter B.M. Pediatric enteral nutrition support. In: *Pediatric manual of clinical dietetics*. Williams C.P., ed. Chicago: American Dietetic Association, 1998. Pp. 479–502.
46. Генеральная Ассамблея ООН. Конвенция о правах ребенка, 20 ноября 1989 г. ООН. Сборники договоров, т. 1577, с. 3. [Электронный ресурс]: <https://www.refworld.org.ru/docid/51ef91a817.html>. [UN General Assembly. Convention on the Rights of the Child, 20 November 1989. UN. Collections of treaties, v. 1577, p. 3. [Electronic resource]: <https://www.refworld.org.ru/docid/51ef91a817.html>. (In Russ.)].

Терапия редких коагулопатий

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 К-зависимых факторов. Какие-то из данных дефицитов являются более изученными в связи с большим числом пациентов, какие-то — крайне редкими, поэтому на данном этапе представляется достаточно сложной проблема выработки универсального подхода к терапии и профилактике. Задачей данного обзора было оценить варианты лечения и возможности профилактики данных дефицитов.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, концентраты факторов, криопреципитат, фибриноген, терапия, профилактика

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Терапия редких коагулопатий. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):71–6.

Treatment of 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, and 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 treatment options for these deficiencies.

Key words: rare bleeding disorders, factor concentrates, cryoprecipitate, fibrinogen, therapy, prevention

For citation: Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Treatment of rare bleeding disorders. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):71–6.

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

Особенностью редких коагулопатий (РК) в отличие от более распространенных гемофилии А и В является слабая корреляция между активностью фактора (F) и клиническими проявлениями, поэтому основной акцент в терапии и профилактике делается не на проценте активности F, а на персональной истории тяжести и продолжительности

статью фактора (F) и клиническими проявлениями, поэтому основной акцент в терапии и профилактике делается не на проценте активности F, а на персональной истории тяжести и продолжительности

эпизодов кровотечений, что требует крайне разнообразного подхода. Еще одной проблемой остается недостаточное количество концентратов для всех дефицитов — на данный момент разработаны концентраты для FI, FVII, FXI и FXIII, поэтому для остальных F опциями выбора остается использование свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата, концентрата F протромбинового комплекса (КПК) [1]. В статье рассмотрены варианты лечения и профилактики дефицитов редких F.

Лечение пациентов с дефицитом FI — фибриногена

Для малых оперативных вмешательств и в случаях минимальных проявлений кровоточивости можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг внутривенно (в/в) 4 раза в день [2].

В случае выраженных геморрагических проявлений пациенты нуждаются в терапии препаратом, содержащим фибриноген. Концентрат фибриногена долгие годы успешно применяется как для терапии острых кровотечений, так и с профилактической целью, в том числе и во время беременности [2]. К сожалению, он не зарегистрирован на территории Российской Федерации (РФ), и единственной опцией для лечения таких пациентов остаются СЗП или криопреципитат.

Для лечения серьезных кровотечений и при крупных оперативных вмешательствах показано проведение терапии криопреципитатом — 1 доза на 10 кг, в крайнем случае используют СЗП для поддержания целевого значения фибриногена > 1 г/л [2].

Во время беременности рекомендуется поддерживать концентрацию фибриногена > 1 г/л, во время родов и не менее 3 дней после родоразрешения — выше 1,5 г/л [2].

Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание фибриногена в криопреципитате примерно в 5 раз выше, чем в СЗП, соответ-

ственно и объем, требующийся для инфузии, в 5 раз меньше [3]. Далее приведена сравнительная характеристика содержания фибриногена и других F в СЗП и криопреципитате, однако стоит сказать, что в большинстве Центров не проводится стандартизация СЗП и криопреципитата по фибриногену (табл. 1).

Лечение пациентов с дефицитом FII

На сегодняшний день концентрат FII не разработан, поэтому для лечения возможно использование СЗП либо неактивированного КПК [4].

Показаниями к проведению профилактической терапии могут являться тяжелые геморрагические проявления или активность FII < 1 %. В данном случае рекомендовано проводить профилактические заместительные трансфузии препаратами КПК в дозе 20–40 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 5–7 дней в целях достижения активности FII ≥ 10 % [4].

При проведении малых оперативных вмешательств у пациентов с минимальными геморрагическими проявлениями можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [2].

В целях купирования выраженных кровотечений, а также в профилактических целях при проведении крупных оперативных вмешательств показано введение КПК в дозе 20–40 МЕ/кг с последующей инфузией препарата в дозе 10–20 МЕ/кг в течение 48 ч, если требуется, в целях поддержания активности F > 20 %. При отсутствии КПК также возможно использование СЗП в дозе 15–25 мл/кг [4].

Перед родоразрешением пациенткам с активностью F < 20 % рекомендуется терапия КПК в дозе 20–40 МЕ/кг с последующей инфузией препарата в дозе 10–20 МЕ/кг в течение 48 ч либо СЗП в дозе 15–25 мл/кг, чтобы добиться повышения активности F > 20 –40 % на срок не менее 3 дней после родов [4].

Таблица 1. Гемостатические компоненты, входящие в криопреципитат и СЗП [3]

Table 1. Hemostatic components in cryoprecipitate and FFP [3]

Параметр Parameter	Криопреципитат Cryoprecipitate		СЗП FFP	
Компонент Component	На 1 пакет Per bag	В 1 мл Per mL	На 1 пакет Per bag	В 1 мл Per mL
FXIII активность, Ед FXIII activity, U	60 $\pm$ 30	2,8 $\pm$ 1,5	288 $\pm$ 77	1,2 $\pm$ 0,3
FXIII антиген, мг FXIII antigen, mg	0,65 $\pm$ 0,24	0,031 $\pm$ 0,01	2,36 $\pm$ 0,76	0,0096 $\pm$ 0,003
FVIII активность, Ед FVIII activity, U	133 $\pm$ 37	6,3 $\pm$ 1,9	265 $\pm$ 83	1,1 $\pm$ 0,3
Фибриноген (по Клауссу), мг Fibrinogen (Clauss assay), mg	183 $\pm$ 44	8,8 $\pm$ 2,6	725 $\pm$ 199	2,9 $\pm$ 0,6
Фибриноген (антиген), мг Fibrinogen (ACL), mg	319 $\pm$ 76	15,2 $\pm$ 4,2	864 $\pm$ 327	3,5 $\pm$ 1,0
F Виллебранда, антиген, Ед VWF:Ag, U	181 $\pm$ 53	8,6 $\pm$ 2,7	218 $\pm$ 70	0,9 $\pm$ 0,2
F Виллебранда, ристоцетиновая активность, Ед VWF:RCO, U	168 $\pm$ 34	8,0 $\pm$ 1,8	221 $\pm$ 65	0,9 $\pm$ 0,2
Объем пакета с компонентами крови, мл Bag volume, mL	21,3 $\pm$ 2,7	—	245 $\pm$ 29	—

Лечение пациентов с дефицитом FV

На данный момент концентрат FV не разработан для клинического применения, поэтому опцией лечения остается СЗП [2].

При проведении малых оперативных вмешательств у пациентов с минимальными геморрагическими проявлениями можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [2].

В целях купирования выраженных кровотечений, а также в профилактических целях при проведении крупных оперативных вмешательств рекомендовано применение СЗП в дозе 15–25 мл/кг с последующей инфузией 10 мл/кг через 12 ч в целях поддержания активности F > 15–20 % [2].

При развитии ингибитора либо недостаточном эффекте СЗП возможно использование концентрата тромбоцитов (там содержится до 20 % FV) [5], описаны удачные попытки использования эптакога альфа, КПК [2].

Рекомендации по профилактическому лечению пациентов с тяжелой степенью дефицита FV не разработаны. Есть единичные сообщения о профилактическом режиме введения СЗП в дозе 20–30 мл/кг 2 раза в неделю [2].

Во время беременности концентрация FV, как правило, не повышается [6]. Таким образом, перед родоразрешением пациенткам с активностью F < 20 % рекомендуется инфузия СЗП в дозе 15–25 мл/кг для достижения целевой активности F > 20–40 %. В дальнейшем рекомендуется проводить инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг каждые 12 ч не менее 3 дней, чтобы поддерживать активность FV > 20 % [2].

Лечение пациентов с дефицитом FVII

Исходя из слабой корреляции активности F и тяжести кровотечений, рекомендуется в большей мере опираться на клинические проявления геморрагического синдрома [7].

Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FVII рекомендуется применять активированный эптаког альфа в дозе 30–50 мкг/кг и далее 15–30 мкг/кг каждые 4–6 ч или неактивированный плазматический концентрат FVII в дозе 10–40 МЕ/кг массы тела пациента каждые 4–6 ч до купирования геморрагического синдрома или не менее 3 введений в профилактических целях [4]. Также возможно использование КПК (расчет дозы по FVII) либо СЗП – 15 мл/кг [4].

Пациентам с активностью < 1 % и тяжелыми проявлениями геморрагического синдрома рекомендовано проведение рутинной профилактики активированным эптакогом альфа (20–40 мкг/кг 3 раза в неделю либо 90 мкг/кг 1 раз в неделю) или неактивированным плазматическим концентратом FVII в дозе 10–30 МЕ/кг 3 раза в неделю [4].

При этом остается открытым вопрос, какая активность F требуется для поддержания эффективного гемостаза. По данным швейцарского исследования,

следует считать эффективной активность FVII выше 15 % [8]. По данным федеральной медицинской палаты Германии, рекомендованная активность F составляет для малых операций выше 20 %, для крупных вмешательств – выше 40 % [9].

При проведении малых оперативных вмешательств и в случаях минимальных проявлений кровоточивости можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день либо применением активированного эптакога альфа в дозе 30–50 мкг/кг однократно [4].

Женщинам с активностью F < 20 % в III триместре беременности или же тем, у кого есть геморрагический анамнез, при проведении оперативного родоразрешения требуется профилактика активированным эптакогом альфа 15–30 мкг/кг каждые 4–6 ч не менее 3 дней, остальным женщинам с дефицитом F терапия требуется только при развитии выраженного кровотечения [4].

При выборе препарата FVII необходимо учитывать, что активированный эптаког альфа в сравнении с плазматическим концентратом FVII показал более быстрый период полувыведения и более высокую скорость распределения препарата [10].

Лечение пациентов с дефицитом FX

В большинстве случаев при необходимости проведения периперативной профилактики при малых оперативных вмешательствах, а также в целях купирования невыраженных кровотечений достаточно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [4].

Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FX показано проведение терапии КПК в дозе 20–30 МЕ/кг с последующей инфузией препарата в дозе 10–20 МЕ/кг в течение 24 ч, если требуется. Целевое значение активности FX составляет > 20 %. При применении КПК с известным стандартизованным содержанием FX расчет дозы можно осуществлять по нему, при применении препаратов КПК с нестандартизованным/вариабельным содержанием FX – по FIX. При отсутствии КПК возможно использование СЗП 15–25 мл/кг [4]. Концентрат FX не зарегистрирован на территории РФ [11].

В целях предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа, предшествующих кровотечений или при снижении активности FX < 2 % рекомендуется проведение длительного профилактического лечения с введением КПК в дозе 20–30 МЕ/кг массы тела пациента 2–3 раза в неделю в целях поддержания активности FX > 1 % у взрослых и > 2 % у детей. Альтернативный вариант проведения профилактического лечения может быть использован у пациентов с базовой активностью FX < 5 %: КПК в дозе 20–70 МЕ/кг массы тела пациента 1 раз в неделю [4].

Женщинам с активностью FX < 30 % на момент родоразрешения рекомендуется поддерживать ее на уровне > 40 %, затем в течение 3 дней на уровне > 30 % [4]. Профилактическое лечение во время беременности обычно не требуется, так как активность возрастает физиологически [6].

Лечение пациентов с дефицитом FXI

В большинстве случаев при необходимости проведения периоперативной профилактики при малых оперативных вмешательствах, а также в целях купирования невыраженных кровотечений, в том числе меноррагий, достаточно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [2].

В настоящее время на территории РФ не зарегистрирован концентрат FXI, поэтому в случае выраженных кровотечений показано проведение заместительной терапии СЗП в дозе 15–20 мл/кг [4].

Малые операции, такие как удаление зуба, требуют проведения сопроводительной терапии транексамовой кислотой (20 мг/кг) *per os* либо в/в в течение 7 дней [2].

Для крупных оперативных вмешательств (таких, как операции на центральной нервной системе) активность F должна поддерживаться на уровне > 40 % весь интраоперационный период и на протяжении 7 дней после хирургического вмешательства, что требует проведения профилактического введения СЗП в дозе 15–20 мл/кг/сут [2].

Кровотечения в послеродовом периоде также могут быть успешно купированы применением транексамовой кислоты (20 мг/кг в/в 4 раза в день). Применение СЗП в профилактических целях, как правило, не требуется и может проводиться при оперативном родоразрешении или же при выраженном кровотечении в анамнезе [2].

Пациенты с дефицитом FXI на фоне терапии концентратом могут развивать ингибиторы. Спонтанная кровоточивость у данных больных в основном также отсутствует, но при планировании оперативного вмешательства успешно применяется активированный эптаког альфа в дозах от 15–30 до 90 мкг/кг каждые 2–4 ч [12].

Лечение пациентов с дефицитом FXIII

Учитывая выраженность геморрагических проявлений и высокую вероятность жизнеугрожающих кровотечений, рекомендовано следующее.

Для лечения острых кровотечений и в целях периоперативной профилактики у пациентов с дефицитом FXIII показано проведение терапии криопреципитатом 1 доза на 10 кг массы тела пациента, в случае его отсутствия – СЗП в дозе 15–25 мл/кг [2, 13]. Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание фибриногена в криопреципитате примерно в 3 раза выше, чем в СЗП, соответственно и объем, требующийся для инфузии, в 3 раза меньше [3].

Все пациенты, у которых активность F < 10 %, подлежат обязательному профилактическому лечению. У больных с активностью F от 10 до 40 % при условии тяжелых кровотечений также настоятельно рекомендуется профилактика [2]. Цель профилактики – добиться повышения уровня активности F > 20 %, что позволяет избежать жизнеугрожающих кровотечений [14]. Для профилактики используются криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела пациента каждые 4–6 нед, либо СЗП – 10 мл/кг каждые 4–6 нед [2].

У пациентов с дефицитом FXIII возможно образование ингибиторов, что может сильно повлиять на терапию. Протоколов лечения ингибиторной формы на данный момент не существует. Применяются следующие препараты с различным успехом: кортикостероиды, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин, сиролimus [15].

Профилактикой невынашивания беременности является обязательная терапия, призванная поддерживать активность F > 10 % на протяжении беременности, перед родоразрешением требуется дополнительное введение F [2].

На протяжении многих лет в мире успешно используют концентраты FXIII. Различают 2 концентрата – плазменный, содержащий обе субъединицы FXIII-A2B2, и рекомбинантный, который применяется у пациентов с дефектом субъединицы FXIII-A [16]. Данные препараты не зарегистрированы на территории РФ [11].

Лечение пациентов с комбинированным дефицитом FV и FVIII

Лечение данных больных ставит перед клиницистом достаточно сложную задачу. Для замещения FV концентрат на сегодняшний день не разработан, в криопреципитате и КПК данный F отсутствует, поэтому единственной опцией остается применение СЗП. Для замещения FVIII имеется большой арсенал концентратов. Также надо учитывать различные периоды полужизни: для FV – 36 ч, для FVIII – 10–14 ч [17].

Для лечения острых кровотечений и в целях периоперативной профилактики у пациентов с дефицитом FV + FVIII рекомендуется применять СЗП в дозе 15–25 мл/кг, а также концентрата FVIII в дозе 20–40 МЕ/кг, чтобы поддерживать активность FV > 15–20 % и FVIII > 50 % [2]. При недостаточном эффекте есть сообщения об удачном использовании активированного эптакога альфа в дозе 90 мкг/кг [18].

При проведении малых оперативных вмешательств и в случаях минимальных проявлений кровоточивости можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день, либо применением активированного эптакога альфа в дозе 30–50 мкг/кг однократно. Профилактическая терапия пациентам, как правило, не требуется [2].

Во время беременности концентрация FV, как правило, не повышается, при этом активность FVIII повышается значимо [6]. Таким образом, перед родоразрешением пациенткам с активностью FV < 20 %

рекомендуется инфузия СЗП в дозе 15–25 мл/кг, чтобы добиться повышения его активности > 20–40 %. В дальнейшем рекомендуется проводить инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг каждые 12 ч не менее 3 дней, чтобы поддерживать активность FV > 20 %; если активность FVIII < 50 %, рекомендуется проводить заместительную терапию концентратом FVIII [2].

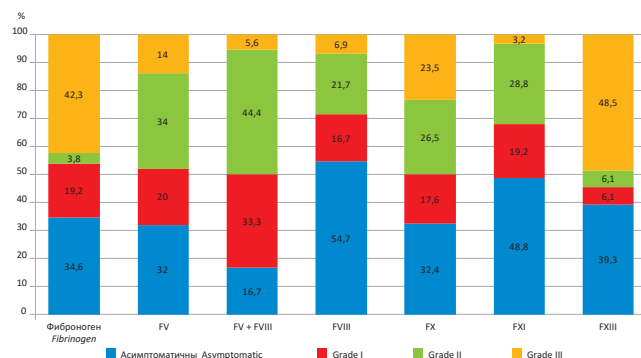
Лечение пациентов с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов

Основой лечения являются парентеральная или пероральная формы витамина K₁ (препарат не зарегистрирован на территории РФ) [11]. Большинство пациентов полностью или частично отвечают на данную терапию, при этом есть случаи, когда не наблюдалось повышение активности F. Учитывая недоступность препарата витамина K₁ на территории РФ, по-видимому, альтернативным вариантом лечения таких пациентов в нашей стране является применение менадиона натрия бисульфита. Тем не менее эффективность и безопасность применения данного препарата у этих пациентов не оценена. В связи с отсутствием возможности применения витамина K₁ терапевтической опцией для таких больных остается применение 4-компонентных КПК в дозе 20–30 МЕ/кг или СЗП в дозе 15–25 мл/кг [2].

В литературе описан 1 случай удачной беременности и родов на фоне профилактического лечения витамином K₁ у пациентки с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых F: на протяжении всей беременности она получала ежедневную профилактику витамином K₁ в дозе 15 мг, на 38-й неделе состоялись удачные естественные роды, в послеродовом периоде в связи с кровотечением после проведенной эпизиотомии была проведена инфузия СЗП, таким образом, можно сделать вывод, что пациентки с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых F на фоне профилактической терапии могут выносить плод без геморрагических эпизодов [19].

Заключение

Выраженная корреляция между активностью F и тяжестью геморрагического синдрома наблюдается при дефиците фибриногена, FX и FXIII, для всех остальных дефицитов наблюдается либо слабая корреляция (FV, FVII и сочетанный дефицит FV и FVIII), либо корреляции не наблюдается вовсе (FXI) (рисунок). Таким образом, при решении вопроса о применении профилактической терапии для дефицита фибриногена, FX и FXIII можно опираться на активность F. Для всех остальных дефицитов акцент должен делаться на учете персонального геморрагического анамнеза, предстоящих рисков оперативного вмешательства и оценке международного опыта (табл. 2).



Тяжесть геморрагических проявлений при РК [20]
Severity of hemorrhagic manifestations in RBDs [20]

Основой лечения РК остается замещение недостающего F. Самой оптимальной терапией является применение концентрата F. На данный момент имеются концентраты FI, FVII, FVIII, FXI и FXIII — из них на территории РФ зарегистрированы только концентрат FVII и активированный эптаког альфа. Преимуществами концентратов являются возможность оптимального дозирования, малый объем инфузии, редкие аллергические реакции; концентраты — вирусинактированные. На территории РФ разрешен к использованию КПК, который может применяться для

Таблица 2. Зависимость уровня F от степени кровоточивости [20]

Table 2. Dependence factor level and clinical bleeding severity [20]

Вид дефицита Type of deficiency	Асимптотные Asymptomatic	Grade I, кровотечение Grade I, bleeding	Grade II, кровотечение Grade II, bleeding	Grade III, кровотечение Grade III, bleeding
Фибриноген, мг/дл Fibrinogen, mg/dL	113	73	33	0
FV, %	12	6	0,01	0
FV + VIII, %	43	34	24	15
FVII, %	25	19	13	8
FX, %	56	40	25	10
FXI, %	26	26	25	25
FXIII, %	31	17	3	0

Примечание. Grade 1 — кровотечения после травм, применения антикоагулянтов/антиагрегантов; Grade 2 — спонтанные минимальные кровотечения; Grade 3 — спонтанные крупные кровотечения.

Note. Grade 1 — bleeding that occurred after trauma or drug ingestion (antiplatelet or anticoagulant therapy); Grade 2 — spontaneous minor bleeding; Grade 3 — spontaneous major bleeding.

терапии дефицита FII, FVII, FX, криопреципитат при дефиците фибриногена и FXIII. Продолжает широко применяться СЗП, которая несмотря на свою доступность имеет большое количество недостатков: сложность адекватного дозирования, риск перегрузки объемом, риск передачи трансмиссивных инфекций. Мы находимся еще в начале длинного пути понимания и определения верной тактики в диагностике,

терапии и профилактике кровотечений при редких дефицитах F. Но благодаря нарастающим возможностям диагностических лабораторий, международной кооперации у нас накапливается опыт в понимании функции каждого из F и системы гемостаза в целом, что позволит в будущем добиться еще более глубокого понимания функции организма и, соответственно, создать более универсальную терапию для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mannucci P.M., Duga S., Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52. PMID: 15138162.
- Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., Bowles L., Chowdary P., Grainger J., Mainwaring J., Mathias M., O'Connell N. BCSH Committee Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:304–26. PMID: 25100430.
- Caudill J.S., Nichols W.L., Plumhoff E.A., Schulte S.L., Winters J.L., Gastineau D.A., Rodriguez V. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2009;49(4):765–70. PMID: 19192257.
- Зозуля Н.И., Свириной П.В. Диагностика и лечение редких коагулопатий: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X. Национальные клинические рекомендации, 2014 г. [Zozulya N.I., Svirin P.V. Diagnosis and treatment rare bleeding disorders: Factor II, VII, X deficiency. National clinical guidelines, 2014. (In Russ.)].
- Tabibian S., Yavar S., 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.
- Stirling Y., Woolf L., North W.R., Seghatchian M.J., Meade T.W. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176–82. PMID: 6084322.
- Mariani G., Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):400–6. PMID: 20391303.
- Woehrl D., Martinez M., Bolliger D. Hereditary heterozygous factor VII deficiency in patients undergoing surgery: clinical relevance. *Anaesthesist* 2016;65(10):746–54. PMID: 27586406.
- Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2014; 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage.
- van Geffen M., Mathijssen N.C.J., Holme P.A., Britta A.P., van Gorkom L., van Kraaij M.G.J., Masereeuw R., Peyvandi F., van Heerde W.L. Pharmacodynamics of recombinant activated factor VII and plasma-derived factor VII in a cohort of severe FVII deficient patients. *Thromb Res* 2013;132(2):256–62. PMID: 23834817.
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [State Register of Medicines. Access mode: [Electronic resource]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)].
- Livnat T., Tamarin I., Mor Y., Winckler H., Horowitz Z., Korianski Y., Bar-Zakay B., Seligsohn U., Salomon O. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost* 2009;102:487–92. PMID: 19718468.
- Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.
- Lusher J., Pipe S.W., Alexander S., Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin® P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia* 2010;16:316–21. PMID: 20017752.
- Karaman S., Akkaya E., Genc S., Bilgili F., Kendirci A.S., Tugcu D., Unuvar A., Karakas Z., Demirkol D., Bayramoglu Z., Omer B. Congenital Factor XIII Deficiency With the Presence of Inhibitor: A Case Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001671.
- Key N.S., Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370(9585):439–48. PMID: 17679021.
- 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 Jun;35(4):439–46. PMID: 19598072.
- McMahon M.J., James A.H. Combined deficiency of factors II, VII, IX, and X (Borgschulte–Grigsby deficiency) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:808–9. PMID: 11336760.
- Peyvandi F., Palla R., Menegatti M., Siboni S.M., Halimeh S., Faeser B., Pergantou H., Platokouki H., Giangrande P., Peerlinck K., Celkan T., Ozdemir N., Bidlingmaier C., Ingerslev J., Giansily-Blaizot M., Schved J.F., Gilmore R., Gadisseur A., Benedik-Dolničar 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.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2020. Принята в печать: 27.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 01.08.2020. Accepted for publication: 27.08.2020.

Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике злокачественных новообразований костей. Современное состояние вопроса

А.И. Валеев, А.А. Малов

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

Контактные данные: Алмаз Ильдарович Валеев valealmaz@yandex.ru

В обзорной статье освещаются вопросы клинического опыта применения современных томографических методов (магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновской компьютерной томографии (КТ)) в диагностике и оценке прогрессирования злокачественных новообразований костей, резюмируются результаты наиболее крупных исследований, демонстрирующих сравнительную характеристику методов. Многочисленные данные демонстрируют высокую чувствительность МРТ и формируют следующие диагностические задачи, решаемые данным методом: степень вовлечения в патологический процесс мягких тканей, поражение нервно-сосудистого пучка, суставной поверхности, оценка протяженности опухоли в костномозговом канале. В то же время КТ демонстрирует более высокую чувствительность в оценке кортикальной деструкции и степени минерализации матрикса. В статье рассматриваются разнообразие программных последовательностей и режимов МР-сканирования, перспективы метода в оценке распространенности, стадирования и дифференциальной диагностики опухолей костей.

Ключевые слова: опухоли костей, саркомы, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография

Для цитирования: Валеев А.И., Малов А.А. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике злокачественных новообразований костей. Современное состояние вопроса. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):77–81.

The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of malignant bone neoplasms. Current state of an issue

A.I. Valeev, A.A. Malov

Kazan State Medical University; 49 Butlerova St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

The review article is about clinical experience in the use of modern tomographic methods (magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray computed tomography (CT)) in the diagnosis and assessment of the progression of malignant bone neoplasms, summarizing the results of the largest studies demonstrating the comparative characteristics of the methods. Numerous data demonstrate high sensitivity of MRI and form the following diagnostic tasks that can be solved by this method: the involvement degree of soft tissues in the pathological process, damage to the neurovascular bundle, the articular surface, assessment of the extent of tumor in the bone marrow canal. At the same time, CT shows a higher sensitivity in assessing cortical destruction and the degree of matrix mineralization. The article discusses the variety of program sequences and modes of MRI scanning, the prospects of the method in assessing the prevalence, staging, and differential diagnosis of bone tumors.

Key words: bone tumors, sarcomas, magnetic resonance imaging, computed tomography

For citation: Valeev A.I., Malov A.A. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of malignant bone neoplasms. Current state of an issue. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):77–81.

Информация об авторах

А.И. Валеев: врач-рентгенолог кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии КазГМУ Минздрава России, e-mail: valealmaz@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8888-2797>, SPIN-код: 8150-7841

А.А. Малов: ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии КазГМУ Минздрава России, e-mail: malov_aleksei@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3261-9986>, SPIN-код: 3807-6209

Information about the authors

A.I. Valeev: Radiologist of the Department of Oncology with a course of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: valealmaz@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8888-2797>, SPIN-code: 8150-7841

A.A. Malov: Assistant of the Department of Oncology with a course of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: malov_aleksei@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3261-9986>, SPIN-code: 3807-6209

Вклад авторов

А.И. Валеев: выбор тематики публикации, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, А.А. Малов: выбор тематики публикации, обзор публикаций по теме статьи, составление резюме

Authors' contributions

A.I. Valeev: selection of publication topics, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.A. Malov: selection of publication topics, review of publications on the topic of the article, composing a resume

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

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

Введение

Важным этапом дифференциальной диагностики злокачественных новообразований костно-мышечной системы является мультимодальное исследование с применением современных томографических методов. На данный момент для этого доступны, помимо классических рентгенологических методов, рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии. Оба метода имеют свои преимущества и недостатки, однако в последние годы МР-диагностика претерпела некоторые изменения, и появились новые последовательности, которые могут стать подспорьем в решении вопросов первичной и дифференциальной диагностики новообразований костей и мягких тканей [1].

Оперативный метод лечения опухолей костно-мышечной системы является на сегодняшний день основным, а определяющим ключом к нему служит максимально точное определение границ опухоли и здоровых тканей. Существует большое количество научных работ, посвященных оценке эффективности современных методов лучевой диагностики новообразований скелета, поэтому появилась необходимость проанализировать их, сравнить результаты и прийти к конкретному выводу.

Основные данные

Нами был проведен систематизированный обзор научной литературы, опубликованной по данной теме за последние 15 лет и представленной в базе данных PubMed. При поиске работ были использованы следующие ключевые слова: CT and MRI, bone tumors imaging, children sarcomas.

Классификация новообразований костно-мышечной системы эволюционировала на протяжении времени с учетом достижений клинических, лучевых и лабораторных методов диагностики [2]. На момент написания этой обзорной статьи актуальной является классификация опухолей костно-мышечной системы Всемирной организации здравоохранения 2013 г. Для стадирования опухоли принято использовать классификацию TNM.

Клинически опухоли костей делят на первичные, растущие непосредственно из костных структур, и вторичные — метастазы опухолей других систем. Первичные опухоли костей встречаются редко, на 2010 г. в России заболеваемость составляла 1,03 случая на 100 тыс. населения [3]. Наиболее распространенными злокачественными опухолями костей у детей являются остеосаркома и саркома Юинга. Остеосаркома составляет 3 % всех злокаче-

ственных опухолей у детей, встречается с частотой 0,4 случая на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет. Саркоме Юинга отводится 2 % в структуре онкологической заболеваемости, она встречается с частотой 0,3 случая на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет [4–6].

Традиционно 1-м этапом диагностики опухолей костей является рентгенографический метод [7]. При рентгенографии используются следующие критерии оценки: размер очага, его сравнительная плотность, края, наличие или отсутствие реакции со стороны надкостницы. Однако, используя обычную рентгенографию крайне затруднительно судить о протяженности опухоли, о наличии мягкотканного компонента, о вовлеченности нервно-сосудистого пучка и суставного хряща. Эти критерии являются крайне важными в оценке распространенности опухоли и в выборе дальнейшей тактики. Следующим этапом в диагностике является томографический метод. Как у КТ, так и у МРТ есть свои преимущества и недостатки.

Н. Napani et al. [8] провели сравнительную оценку методов КТ и МРТ в диагностике первичных опухолей костей, в том числе сарком, у 13 пациентов. КТ показала себя эффективнее, чем МРТ в определении кортикальной деструкции в 2 случаях, в остальных 10 наблюдениях МРТ и КТ оказались одинаково эффективными. Минерализация матрикса была в 5 случаях и КТ определила ее точнее. В 5 наблюдениях МРТ оказалась более эффективной в определении степени поражения костного мозга, в 8 — МРТ и КТ имели равную эффективность. Степень поражения мягких тканей в 7 случаях лучше оценивалась на МРТ, однако у оставшихся 6 пациентов обе модальности показали себя одинаково эффективными. Поражение сустава было в 4 случаях из 13, и во всех МРТ превзошла в эффективности КТ. У 9 пациентов вовлеченность нервно-сосудистого пучка лучше визуализировалась на МРТ, однако у 4 пациентов КТ оказалась такой же эффективной, как и МРТ (табл. 1).

Таким образом, согласно данным Н. Napani et al., МРТ показывает себя более эффективным методом в определении поражения мягких тканей, костного мозга, нервно-сосудистого пучка и сустава, однако уступает КТ в оценке степени поражения кортикального слоя кости и выявлении участков обызвествления матрикса [8].

Несмотря на вышеперечисленные преимущества МРТ, все еще не решен вопрос точного разграничения отечной ткани от истинного опухолевого субстрата. Правильная оценка протяженности опухоли

Таблица 1. Сравнительная эффективность МРТ и КТ [8]*

Table 1. Comparative effectiveness of MRI and CT [8]*

Показатель Parameter	Число случаев Number of cases	Эффективность МРТ ≥ КТ Effectiveness MRI ≥ CT	Эффективность КТ ≥ МРТ Effectiveness CT ≥ MRI
Поражение мягких тканей Soft tissue involvement	13	100 % (13/13)	46 % (6/13)
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	13	100 % (13/13)	61,5 % (8/13)
Обызвествление матрикса Matrix calcification	5	0 % (0/5)	100 % (5/5)
Поражение корти- кального слоя Cortical bone involvement	12	83 % (10/12)	100 % (12/12)
Поражение сустава Joint involvement	4	100 % (4/4)	0 % (0/4)
Поражение нервно- сосудистого пучка Neurovascular bundle involvement	13	100 % (13/13)	31 % (4/13)

Примечание. * — учитывались случаи, когда одна модальность была равной или более эффективной в сравнении с другой.

Note. * — took into account the cases when one modality was equal or more effective in comparison with the other.

обуславливает дальнейшую судьбу пациента: если произошла переоценка размеров опухоли, то возможность проведения сохранной операции снижается, если же недооценить протяженность опухоли — возрастает риск рецидивов. Т. Putta et al. провели исследование разных МРТ-последовательностей (табл. 2, 3) в точности оценивания пораженных структур при опухолях скелетно-мышечной системы. В качестве эталона был взят патологоанатомический препарат. В результате исследования выяснилось, что наиболее точной последовательностью для определения протяженности опухоли в костно-мозговом канале является T1. Последовательности STIR и T1 FS (после внутривенного контрастирования) обладали тенденцией к некоторой переоценке границ опухоли. T1 и STIR показали себя более эффективными в оценке степени пораженности эпифиза, постконтрастные последовательности — в оценке вовлечения сустава в патологический процесс [9].

K.L. Verstraete и P. Lang в своих работах [10, 11] утверждают, что метод динамического контрастирования в МРТ может помочь в вопросе дифференцировки реактивных изменений (например, после лучевой терапии), отека и истинноопухолевого субстрата. Опухолевая ткань контрастируется раньше, чем нормальные мягкие ткани, а ткань с реактивными изменениями с нормальными тканями даже позже. Провести более точную оценку позволяют цифровая субтракция с построением графиков захвата

Таблица 2. Сравнение разных последовательностей МРТ в точности оценки протяженности опухоли с патологоанатомическим эталоном [9]

Table 2. Showing the difference in tumor margin measurement on each MRI sequence vs the gross pathological specimen [9]

Последовательность MRI sequence	Средняя разница, мм* Mean difference, mm*	95 % доверительный интервал, мм* 95 % confidence interval of the difference, mm*		p	Коэффициент корреляции Inter-class correlation coefficient
		нижний lower	верхний upper		
T1-FS	2,7	−2,2	7,7	0,262	0,990
T2	4,3	−0,7	9,3	0,088	0,988
STIR	16,7	7,1	26,3	0,002	0,940
T1-FS (постконтраст) (post gadolinium)	16,8	5,7	27,8	0,005	0,929
T1	0,8	−0,9	2,5	0,331	0,998

Примечание. * — отрицательные значения обозначают недооценку границ опухоли, положительные значения — их переоценку.

Note. * — the negative values represent underestimation of tumor extent on MRI and the positive values represent overestimation of tumor extent.

Таблица 3. Параметры МР-последовательностей [9]

Table 3. MRI scans parameters [9]

Показатель Parameter	T1	T2	T1-FS	T1-FS (постконтраст) (post gadolinium)	STIR
TR	465 мс	3870 мс (SAG) 4240 мс (AX)	465 мс (COR) 542 мс (AX)	465 мс (COR) 542 мс (AX)	3580 мс (COR) 8020 мс (AX)
TE	12 мс	75 мс	1 мс	12 мс	81 мс (COR) 53 мс (AX)
FA	1500	1500	1500	1500	1500
TI	—	—	—	—	170 мс

Примечание. * TR — время повторения, TE — время эхо, FA — угол поворота, TI — время инверсии, SAG — сагиттальные срезы, COR — корональные срезы, AX — аксиальные срезы.

Note. TR — repetition time, TE — time of echo, FA — flip angle, TI — time of inversion, SAG — sagittal, COR — coronal, AX — axial.

и выведения контрастного вещества (кривые «время—интенсивность сигнала») и так называемые изображения первого прохождения контраста (first-pass image). Тем не менее полностью этот вопрос разрешить таким образом не удастся, потому что неопухолевая ткань также может сравнительно быстро контрастироваться, особенно на фоне или после лучевой терапии. Это происходит из-за процесса неоваскуляризации, который может быть индуцирован лучевой терапией, в связи с этим дифференцировку у таких пациентов необходимо проводить крайне осторожно [11, 12].

M.J. Kransdorf et al. для более точной дифференцировки границ опухолевого субстрата в частности предлагают использовать явление химического сдвига второго порядка [1]. Это явление происходит из-за разности частот резонанса или скорости вращения спина, протонов, находящихся в жировой ткани, и протонов жидкости. В отличие от химического сдвига первого порядка, в результате которого возможна ложная идентификация жировой ткани, химический сдвиг второго порядка позволяет провести дифференциацию между нормальной жировой тканью и жировой тканью, подвергшейся неопластическим изменениям. Использовать данный метод возможно только в GRE-последовательностях и необходимо задать 2 разных TE. В неизменной жировой ткани при TE = 4,7 мс протоны жира и воды будут в одной фазе друг с другом, а при TE = 2,3 мс они окажутся в противофазе (на 180°). Если рассматриваемый воксель содержит в равных (или близко к равным) пропорциях жир и воду, то в противофазе (TE = 2,3 мс) будет наблюдаться потеря сигнала (signal drop-out) [13]. Если же пропорции жира и воды в вокселе не равны (что бывает при неопластических процессах), сигнал «выпадет» не будет. По данным D.G. Disler et al., специфичность данного метода составляет 95 % [14].

Исследования С.Е. Епифановой и С.А. Седых [15] показывают точность МР- и КТ-критериев вовлечения отдельных анатомических структур в оценке распространения опухолей костей. Выборка состояла из 88 пациентов с первичными и вторичными опухолями костно-мышечной системы. Согласно результатам, данные КТ отличались по протяженности от гистологических на 10–15 мм, а данные МРТ на 5–10 мм. МРТ оказалась более предпочтительным методом для выявления таких критериев, как вовлеченность сустава, сосудисто-нервных пучков, степень поражения мягких тканей. Для оценки деструкции кортикального слоя лучше использовать данные как КТ, так и МРТ.

Для дифференциации между доброкачественными и злокачественными новообразованиями также возможно применение МР-спектроскопии. Традиционно она используется в нейрорадиологии для оценки метаболизма в тканях мозга, однако с недавних пор ее начали применять и в диагностике

костно-мышечных опухолей [16, 17]. С.К. Wang et al. использовали ¹H-МР-спектроскопию у 36 пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата и выявили пики холина у 18 из 19 больных со злокачественными и у 3 из 17 — с доброкачественными новообразованиями. Ложноположительные результаты были обусловлены высокой «клеточностью» образований, а ложноотрицательный, вероятно, возник из-за высокой степени минерализации в опухоли [18]. Таким образом, С.К. Wang et al. пришли к следующим выводам: чувствительность метода — 95 % (18 из 19), специфичность — 82 % (14 из 17). Очевидную корреляцию между пиками холина и злокачественностью образований также продемонстрировала обзорная работа Т.К. Subhawong et al. [19]. Чувствительность и специфичность метода МР-спектроскопии, согласно результатам их работы, составили 88 % и 68 % соответственно. Т.Д. Hsieh et al. продемонстрировали эффективность МР-спектроскопии в оценке динамики лечения — пики холина достоверно уменьшались, если опухоль отвечала на лечение (уменьшалась в размерах, менее интенсивно накапливала контрастное вещество) [20].

Результаты

МРТ оказалась более эффективной и точной модальностью, чем КТ, для определения степени инвазии опухолью костного мозга, сосудисто-нервных пучков, а также для оценки вовлеченности в патологический процесс сустава и мягких тканей. МРТ — метод выбора для определения локальной протяженности и стадирования опухолей скелетно-мышечного аппарата [7, 21]. С помощью КТ проще оценивать состояние кортикального слоя кости, а также выявлять участки минерализации матрикса.

Обзор накопленных данных свидетельствует о более высокой эффективности метода МРТ в диагностике новообразований костно-мышечной системы в сравнении с КТ. Преимуществами МРТ являются высокая контрастность между компонентами опухоли и здоровыми тканями, возможность локализации мягкотканного компонента, более точная оценка размеров образования. Очевидно, что вышеперечисленные преимущества позволяют рассмотреть внедрение МРТ как «золотого стандарта» в диагностику опухолей костей и мягких тканей.

Однако не стоит забывать о том, что МРТ не лишена недостатков (стоимость процедуры, сложность оценки состояния кортикального слоя, матрикса кости, чувствительность к двигательным артефактам). Необходимо проводить дальнейшие исследования новых последовательностей МРТ для оценки их эффективности в диагностике, поскольку результаты некоторых работ противоречивы. В частности, все еще не решенным до конца остается вопрос о дифференциации отечной или реактивной ткани от истинной опухоли. Однако активное использование новых последовательностей и динамического контрастиро-

вания могут помочь в решении этой проблемы. Безусловно, не стоит замещать одну модальность другой, гораздо эффективнее использовать их в едином диагностическом комплексе. Исходя из этого, необ-

ходимо стараться вводить новые последовательности МРТ в повседневной рабочей практике, проработать четкий алгоритм диагностического поиска и использовать мультимодальный метод [15].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kransdorf M.J., Bridges M.D. Current developments and recent advances in musculoskeletal tumor imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17(2):145–55. doi: 10.1055/s-0033-1343070.
- Dorfman H.D., Czerniak B., Kotz R., Vanel D., Park Y.K., Unni K.K. WHO classification of tumours of bone: introduction. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Geneva: IARC Press; 2002. Pp. 227–232.
- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10. [Aliiev M.D., Sushentsov E.A. Oncoorthopedics today. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi* = Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors 2012;4:3–10. (In Russ.)].
- Ewing J. The classic: diffuse endothelioma of bone. *Proceedings of the New York Pathological Society*. 1921;12:17. *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:25–7. doi: 10.1097/01.blo.0000229311.36007.c7.
- Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011–2016 гг. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. 208 с. [Epidemiology of malignant tumors in children: the main indicators in 2011–2016. Eds. M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov. M.: Pervyi MGIMU im. I.M. Sechenova, 2017. 208 p. (In Russ.)].
- Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P.C., Mertens F., eds. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Vol. 5. 4th ed. WHO, 2013.
- Nomikos G.C., Murphey M.D. Primary Bone tumors of lower extremities. *Radiol Clin North Am* 2002;40(5):971–90. doi: 10.1016/s0033-8389(02)00038-6.
- Hapani H., Kalola J., Hapani J. Comparative role of CT scan and MR imaging in primary malignant bone tumors. *IOSR J Dent Med Sci* 2014;13(11):29–35. doi: 10.9790/0853-131173643.
- Putta T., Gibikote S., Madhuri V., Walter N. Accuracy of Various MRI Sequences in Determining the Tumour Margin in Musculoskeletal Tumours. *Pol J Radiol* 2016;81:540–8. doi: 10.12659/PJR.898108.
- Verstraete K.L., Lang P. Bone and Soft Tissue Tumors: The Role of Contrast Agents for MR Imaging. *Eur J Radiol* 2000;34(3):229–46. doi: 10.1016/s0720-048x(00)00202-3.
- Verstraete K.L., Van der Woude H.J., Hogendoorn P.C., De Deene Y., Kunnen M., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(2):311–21. doi: 10.1002/jmri.1880060210.
- Shapeero L.G., Vanel D., Verstraete K.L., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced MR imaging for soft tissue sarcomas. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3(2):101–13. doi: 10.1055/s-2008-1080055.
- Shah L.M., Hanrahan C.J. MRI of spinal bone marrow: part I, techniques and normal age-related appearances. *Am J Roentgenol* 2011;197(6):1298–308. doi: 10.2214/AJR.11.7005.
- Disler D.G., McCauley T.R., Ratner L.M., Kesack C.D., Cooper J.A. In-phase and out-of-phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water. *Am J Roentgenol* 1997;169(5):1439–47. doi: 10.2214/ajr.169.5.9353477.
- Епифанова С.В., Седых С.А., Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Державин В.В., Шаталов А.М., Мыслевцев И.В. Магнитно-резонансная и компьютерная томография в оценке местной распространенности первичных опухолей костей конечностей. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2011;11. [Epifanova S.V., Sedykh S.A., Teplyakov V.V., Karpenko V.Yu., Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Shatalov A.M., Myslevtsev I.V. The role of MRI and CT at estimation local advance of primary tumor of bone extremity. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* 2011;11. (In Russ.)].
- Fayad L.M., Bluemke D.A., McCarthy E.F., Weber K.L., Barker P.B., Jacobs M.A. Musculoskeletal tumors: use of proton MR spectroscopic imaging for characterization. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(1):23–8. doi: 10.1002/jmri.20448.
- Fayad L.M., Salibi N., Wang X., Machado A.J., Jacobs M.A., Bluemke D.A., Barker P.B. Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3 T: technical feasibility. *Am J Roentgenol* 2010;194(1):73–9. doi: 10.2214/AJR.09.3125.
- Wang C.K., Li C.W., Hsieh T.J., Chien S.H., Liu G.C., Tsai K.B. Characterization of bone and soft-tissue tumors with *in vivo* 1H MR spectroscopy: initial results. *Radiology* 2004;232(2):599–605. doi: 10.1148/radiol.2322031441.
- Subhawong T.K., Wang X., Durand D.J., Jacobs M.A., Carrino J.A., Machado A.J., Fayad L.M. Proton MR spectroscopy in metabolic assessment of musculoskeletal lesions. *Am J Roentgenol* 2012;198(1):162–72. doi: 10.2214/AJR.11.6505.
- Hsieh T.J., Li C.W., Chuang H.Y., Liu G.C., Wang C.K. Longitudinally monitoring chemotherapy effect of malignant musculoskeletal tumors with *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy: an initial experience. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(6):987–94. doi: 10.1097/RCT.0b013e31815b9cce9.
- Golfieri R., Baddeley H., Pringle J.S., Leung A.W., Greco A., Souhami R. MRI in primary bone tumors: therapeutic implications. *Eur J Radiol* 1991;12:201–7. doi: 10.1016/0720-048x(91)90073-5.

Статья поступила в редакцию: 20.07.2020. Принята в печать: 29.11.2020.

Article was received by the editorial staff: 20.07.2020. Accepted for publication: 29.11.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-4-82-85>

Органосохраняющие операции как приоритетное направление в комбинированном лечении пациентов с саркомами костей

А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов

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

Контактные данные: Аслан Зелимханович Дзампаев dzampaev@list.ru

В настоящее время приоритетным направлением в детской онкологии является органосохраняющее лечение. Достигнутые за последние годы успехи в химиотерапии злокачественных опухолей костей, совершенствование хирургической техники, а также внедрение в ортопедию новейших технологий позволяют значительно расширить показания к эндопротезированию. К особенностям эндопротезирования детского возраста следует отнести применение раздвижных эндопротезов типа non-invasive и minimally invasive, что в последующем позволяет производить поэтапную коррекцию длины конечности и избежать различных нарушений опорно-двигательного аппарата (укорочение конечности, деформация позвоночника), тем самым улучшая качество жизни пациентов. В некоторых случаях, например при локализации опухоли в области верхней конечности, оптимальным решением может служить применение аутологических трансплантатов на микрососудистых анастомозах. При локализации опухоли в области костей таза использование имплантов, изготовленных посредством 3D-моделирования, по нашему мнению, также является оптимальным решением.

Ключевые слова: эндопротезирование у детей, раздвижные (growing) эндопротезы, аутопластика, 3D-импланты, лечение пациентов с саркомами длинных трубчатых костей

Для цитирования: Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б. Органосохраняющие операции как приоритетное направление в комбинированном лечении пациентов с саркомами костей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020; 7(4):82–5.

Limb salvage surgery as a priority direction in the combined treatment of bone sarcomas

A.Z. Dzampaev, D.V. Nisichenko, D.B. Hestanov

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

Currently a priority in children oncology is a limb salvage treatment. Achieved in recent years advances in chemotherapy of malignant bone tumors, improved surgical techniques, and also introduction in orthopedics of the newest technologies allow to considerably expand the indications for endoprosthesis. A feature in cases in children of early age is the use of sliding implants type non-invasive and minimally invasive that subsequently allows gradual correction of leg length and avoid the various disorders of musculoskeletal system (shortened limbs, spinal deformity), thereby improving the quality of life of patients. In some cases, for example, when a tumor is localized in the upper limb region, the optimal solution may be the use of autologous grafts on microvascular anastomoses. In the case of tumor localization in the pelvic region, the use of implants made by means of 3D-modeling, in our opinion, is also an optimal solution.

Key words: endoprosthesis in children, growing endoprosthesis, autoplasty, 3D-implants, treatment of patients with sarcomas of long bones

For citation: Dzampaev A.Z., Nisichenko D.V., Hestanov D.B. Limb salvage surgery as a priority direction in the combined treatment of bone sarcomas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020; 7(4):82–5.

Информация об авторах

А.З. Дзампаев: к.м.н., заведующий отделением хирургическим № 3 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

Д.В. Нисиченко: к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 3 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nisichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-код: 2597-1880

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 3 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-код: 9756-1732

Information about the authors

A.Z. Dzampaev: Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department № 3 of the Department of General Oncology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

D.V. Nisichenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Surgical Department № 3 of the Department of General Oncology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nisichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-code: 2597-1880

D.B. Hestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Surgical Department № 3 of the Department of General Oncology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-code: 9756-1732

Вклад авторов

А.З. Дзампаев: написание текста рукописи, составление резюме, научное редактирование статьи
Д.В. Нисиченко: получение и анализ данных, редактирование статьи
Д.Б. Хестанов: разработка дизайна исследования, редактирование статьи

Authors' contributions

A.Z. Dzampaev: writing the text of the article, composing a resume, scientific edition of the article
D.V. Nisichenko: material collection and processing, edition of the article
D.B. Hestanov: article design development, edition of the article

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

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

Введение

Опухоли костной системы занимают 2-е место по частоте заболеваемости среди всех солидных опухолей у детей, из них около 30 % — злокачественной природы, где, в свою очередь, преобладают остеосаркомы — 64 %, саркомы Юинга составляют 27 %, а такие редкие злокачественные опухоли, как хондросаркома и фибросаркома встречаются в 2 % случаев, еще реже наблюдаются ангиосаркома и гемангиоперицитомы. Лечение первичных опухолей костей является одной из наиболее сложных проблем современной онкологии. В настоящее время для лечения сарком костной системы применяются хирургический, лучевой и лекарственный методы, а также их комбинации. Однако для большинства больных первичными злокачественными новообразованиями костей хирургический метод остается одним из ведущих.

За последние два десятилетия мы стали свидетелями многих достижений в различных дисциплинах, которые внесли свой вклад в появление современной концепции органосохраняющей хирургии в детской онкологии [1–3].

Органосохраняющие операции у детей раннего возраста являются сложной задачей из-за ожидаемого в будущем значительного роста костной системы, что, в свою очередь, приводит к несоответствию длины конечностей и может в итоге крайне отрицательно влиять на функциональные результаты. Например, резекция дистального отдела бедренной кости у детей младше 10 лет приводит к потере до 1,6 см в год, после чего разница в длине конечностей к периоду скелетной зрелости может достигать от 10 до 20 см.

В НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России используются принципы индивидуального подхода к органосохраняющему лечению у пациентов с саркомами костей и оптимального выбора типа эндопротеза с учетом возрастных и анатомических особенностей.

При планировании оперативного вмешательства учитываются данные комплексного обследования у каждого больного до начала специального лечения, осуществляется оценка эффекта неоадьювантной полихимиотерапии, и в результате определяется объем операции [4–6].

Для определения индивидуальных особенностей конструкции предполагаемого эндопротеза также осу-

ществляются необходимые диагностические мероприятия, включающие в себя рентгенографию конечности (опухоли) с масштабной разметкой в 3 проекциях, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии.

Оценка ортопедических результатов после органосохраняющих операций проводится по международной шкале Общества по борьбе с опухолями опорно-двигательного аппарата (Musculoskeletal Tumor Society, MSTs).

За последние годы значительно улучшились технологии раздвижных «миниинвазивного» и «неинвазивного» типов эндопротезов. Следовательно, показания для применения раздвижных эндопротезов в настоящее время у детей с саркомами костей значительно расширяются. Единственным противопоказанием к органосохраняющему хирургическому вмешательству является прогрессирование заболевания на фоне неоадьювантной химиотерапии [7–12].

Индивидуальный подход к выбору органосохраняющей операции и типа эндопротеза в зависимости от морфологического варианта, возраста, анатомических особенностей пациента позволяет оптимизировать результаты лечения больных с саркомами костей. Основными принципами хирургического лечения у детей с саркомами костей являются радикальность вмешательства, функциональный результат и возможность коррекции длины конечности в процессе роста (рис. 1).

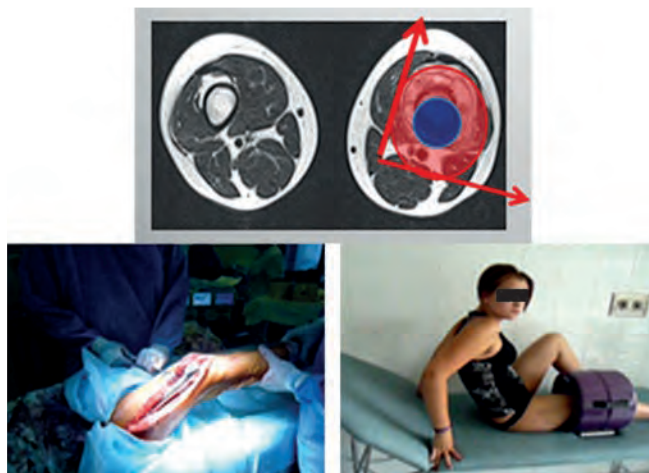


Рис. 1. Принципы хирургического лечения у детей

Fig. 1. Principles of surgical treatment in children

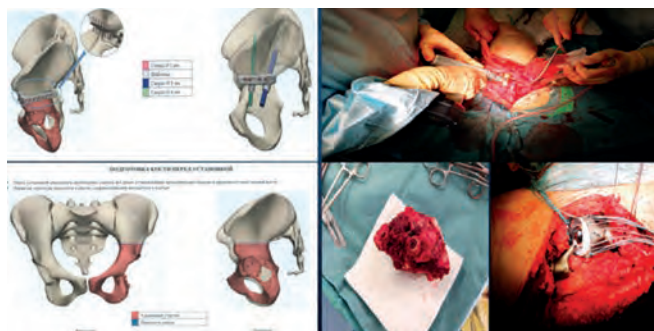


Рис. 5. Этапы хирургического лечения опухоли костей таза: КТ-разметка, моделирование 3D-модели, выделение опухоли, резекция костей таза, замещение дефекта эндопротезом

Fig. 5. Stages of surgical treatment of pelvic bone tumors: CT marking, 3D model modeling, tumor isolation, pelvic bone resection, replacement of the defect with an endoprosthesis

Основными принципами эндопротезирования у пациентов детского возраста с саркомами костей являются: максимальное сохранение зон роста; преимущественно бесцементное эндопротезирование; персонализированный подход при эндопротезировании — это неотъемлемая составляющая лечения пациентов детского возраста.

Перспективами развития онкоортопедии в детской онкологии являются: совершенствование методов индивидуального эндопротезирования различных анатомических локализаций; продолжение фундаментальных исследований биологии опухолей костей; совершенствование методов профилактики осложнений после эндопротезирования; накопление опыта и его оптимизация.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abudu A., Grimer R., Tillman R., Carter S. The use of prostheses in skeletally immature patients. *Orthop Clin North Am* 2006;37(1):75–84. doi: 10.1016/j.ocln.2005.08.008.
- Brown K.L. Resection, rotationplasty, and femoropelvic arthrodesis in severe congenital femoral deficiency. A report of the surgical technique and three cases. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(1):78–85. doi: 10.2106/00004623-200101000-00011.
- Dominkus M., Krepler P., Schwameis E., Windhager R., Kotz R. Growth prediction in extendable tumor prostheses in children. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(390):212–20. doi: 10.1097/00003086-200109000-00024.
- Eckardt J.J., Kabo J.M., Kelley C.M., Ward W.G., Asavamongkolkul A., Wirganowicz P.Z., Yang R.S., Eilber F.R. Expandable endoprosthesis reconstruction in skeletally immature patients with tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(373):51–61. doi: 10.1097/00003086-200004000-00008.
- Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(286):241–6. PMID: 8425352.
- Keohan M.L., Taub R.N. Chemotherapy for advanced sarcoma: therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol* 1997;24(5):572–9. PMID: 9344324.
- Letson G.D., D'Amato G., Windham T.C., Muro-Cacho C.A. Extendable prostheses for the treatment of malignant bone tumors in growing children. *Curr Opin Orthop* 2003;14:413–8. doi: 10.1097/00001433-200312000-00010.
- Lewis V.O. Limb salvage in the skeletally immature patient. *Curr Oncol Rep* 2005;7(4):285–92. doi: 10.1007/s11912-005-0052-7.
- Malawar M. Surgical technique and results of limb sparing surgery for high grade bone sarcomas of the knee and shoulder. *Orthopedics* 1985;8(5):597–607. PMID: 3006004.
- Neel M.D., Letson G.D. Modular endoprosthesis for children with malignant bone tumors. *Cancer Control* 2001;8(4):344–8. doi: 10.1177/107327480100800406.
- Simon M.A., Aschliman M.A., Thomas N., Mankin H.J. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur 1986. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(12):2822. doi: 10.2106/JBJS.8712.cl.
- Tillman R.M., Grimer R.J., Carter S.R., Cool W.P., Sneath R.S. Growing endoprosthesis for primary malignant bone tumors. *Semin Surg Oncol* 1997;13(1):41–8. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199701/02)13:1<41::aid-ssu7>3.0.co;2-4.

Статья поступила в редакцию: 31.07.2020. Принята в печать: 29.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 31.07.2020. Accepted for publication: 29.08.2020.



Общие усилия во благо детей!
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

ОГРН 1107799012837, ИНН 7718001317, КПП 771801001

Адрес для корреспонденции: 111396, г. Москва, а/я 44

Телефон: +7-964-584-62-41

Электронный адрес: info@nodgo.org

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам диагностики и терапии у пациентов с гемангиомами

3 июля 2020 г. благодаря плодотворному сотрудничеству специалистов в области гемангиом и РОО Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) с редакцией Первого медицинского канала при поддержке компании Pierre Fabre состоялась онлайн-трансляция научно-образовательного круглого стола «Гемангиомы у детей».

В Совете экспертов приняли участие:

- Александр Григорьевич Румянцев — академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России (Москва);
- Наталья Павловна Котлукова — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-педиатр высшей квалификационной категории, врач-детский кардиолог ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Бахляевой ДЗМ» (Москва);
- Виталий Владиславович Рогинский — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ по науке и технике, заведующий отделом детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России (Москва);
- Ирина Семеновна Клецкая — врач-патологоанатом РДКБ ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
- Татьяна Сергеевна Бельшева — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);
- Юрий Александрович Поляев — академик РАЕН, академик РАМТН, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгено-хирургических методов диагностики и лечения РДКБ ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
- Андрей Анатольевич Мыльников — врач-детский хирург РДКБ ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
- Антон Владимирович Петрушин — к.м.н., врач-детский хирург консультативного отделения, руководитель группы рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-рентгенолог рентгенологического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);
- Елена Кронидовна Донуш — к.м.н., заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-гематолог высшей категории, доцент кафедры госпитальной педиатрии РДКБ ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
- Алексей Семенович Дадашев — врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);
- Александр Владимирович Зуев — начальник отдела методического обеспечения способов оплаты медицинской помощи ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва).

Ведущие мероприятия: заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь НОДГО к.м.н. Кирилл Игоревич Киргизов и ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н. Татьяна Сергеевна Бельшева.

Секретари мероприятия: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Гарик Барисович Сагоян и врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Елена Владимировна Казанцева.

Инфантильные (младенческие) гемангиомы (ИГ) — доброкачественные сосудистые образования младенческого и раннего детского возраста, обладающие уникальными клиническими и гистопатологическими характеристиками, которые отличают их от других сосудистых аномалий.

Во время Совета экспертов обсуждались подходы к ранней диагностике и современному лечению ИГ, методы стратификации риска и выявления потенциально опасных ИГ; значение визуализационных обследований для диагностики ИГ, решение вопроса о целесообразности лечения и оценке эффективности проводимой терапии. Были также освещены имеющиеся проблемы в лечении ИГ, вопросы безопасности применения пропранолола у детей, лекарственного обеспечения медицинской помощи при ИГ, а также отсутствие на сегодняшний день научно-обоснованных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИГ в России.

Основные положения резолюции

Наиболее быстрый рост ИГ наблюдается в возрасте первых 3 месяцев жизни ребенка.

Несмотря на способность ИГ к медленной спонтанной инволюции, разрешение патологического процесса может быть неполным, оставляющим резидуальные деформации (особенно характерные для массивных образований), способные оказывать негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка.

Ранняя (первый месяц жизни ребенка) консультация специалиста позволит своевременно выявлять «потенциально опасные ИГ», т. е. ИГ, имеющие высокий риск развития осложнений, с последующим формированием функциональных и эстетических дефектов.

Существует определенное «окно возможностей», т. е. период времени, в течение которого может быть достигнут оптимальный результат в лечении ИГ.

При наличии показаний к системной терапии ИГ с высоким риском осложнений предпочтительным

методом лечения является своевременное назначение зарегистрированного в России перорального раствора неселективного бета-адреноблокатора пропранолола, доказавшего свою эффективность в III фазе клинических испытаний. В некоторых случаях для лечения очаговых и/или поверхностных ИГ может быть рекомендовано местное применение 0,5 % раствора тимолола, неселективного бета-адреноблокатора в виде аппликаций.

Для коррекции остаточных явлений ИГ после ее инволюции показано применение хирургического и/или лазерного лечения. В отдельных случаях инвазивные методы лечения могут выполняться по показаниям и раньше.

На основании обсуждения участники Совета экспертов решили:

1. Необходимо создание единых клинических рекомендаций по лечению инфантильных (младенческих) гемангиом у детей в России.

2. Для их создания целесообразно учитывать проект согласительного документа 2020 г. (Поляев Ю.А., Мыльников А.А., Абушкин И.А., Буторина А.В., Гарбузов Р.В., Денис А.Г., Зябкин И.В., Котлукова Н.П., Купатадзе Д.Д., Нарбутов А.Г., Нурмеев И.Н., Романов Д.В., Петрушин А.В., Хагуров Р.А. Российская ассоциация детских хирургов. Диагностика и лечение младенческих гемангиом. Проект согласительного документа. Детская хирургия 2020;24(3):142–56.).

3. Проект клинических рекомендаций обсудить на I объединенном Конгрессе НОДГО и Российского общества детских онкологов (РОДО) «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020».

4. Опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в «Российском журнале детской гематологии и онкологии».

Резолюция принята единогласно.

Президент НОДГО,
президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

Исполнительный директор НОДГО,
заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н., профессор



С.П. Варфоломеева

Ответственный секретарь НОДГО,
заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н.



К.И. Киргизов

Секретарь круглого стола «Гемангиомы у детей»,
врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Г.Б. Сагоян

Положения для подготовки клинических рекомендаций по результатам Совета экспертов от 03.07.2020

Для цитирования: Положения для подготовки клинических рекомендаций по результатам Совета экспертов от 03.07.2020. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):88–91.

Provisions for the preparation of clinical guidelines based on the results of the Expert Council dated 07/03/2020

For citation: Provisions for the preparation of clinical guidelines based on the results of the Expert Council dated 07/03/2020. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):88–91.

Основные положения созданы на основе международных клинических рекомендаций (КР) Американской академии педиатрии (ААП) [1], а также Европейской [2] и Австралийской [3] экспертных групп по лечению инфантильных гемангиом (ИГ).

ИГ (младенческие) — доброкачественные сосудистые образования младенческого и раннего детского возраста, обладающие уникальными клиническими и гистопатологическими характеристиками, которые отличают их от других сосудистых образований (например, врожденных гемангиом) или пороков развития. К числу таких особенностей относятся развитие в течение первых недель или месяцев жизни, типичное течение, характеризующееся быстрым ростом с последующей постепенной инволюцией, положительное иммуногистохимическое окрашивание биопсийных образцов на белок-транспортер глюкозы эритроцитарного типа и другие уникальные маркеры, которые отсутствуют в других доброкачественных сосудистых образованиях. Гемангиомами называют и многие другие образования. Некоторые из них являются истинными сосудистыми опухолями, в то время как другие представляют собой сосудистые мальформации. Поэтому важно использовать прилагательные «младенческий/инфантильный» для обозначения истинных ИГ.

1. Задачи Совета экспертов по лечению ИГ

1.1. Предложить метод стратификации риска и выявления потенциально опасных ИГ.

1.2. Акцентировать внимание на том, что ранний и частый мониторинг в первые несколько недель и месяцев жизни имеет решающее значение для выявления потенциально опасных ИГ, которые требуют вмешательства, поскольку на этом этапе развития ребенка ИГ могут быстро эволюционировать.

1.3. Оценить роль визуализационных исследований у пациентов с ИГ.

1.4. Предложить научно-обоснованные рекомендации по ведению ИГ, включая показания к направлению на консультацию и лечение; предложить варианты медикаментозной терапии, оценить роль хирургических методов, а также постоянного контроля и мониторинга (включая информирование родителей).

2. Основные положения резолюции

2.1. Наиболее быстрый рост гемангиом наблюдается в возрасте 1–3 месяцев.

2.2. Несмотря на склонность к спонтанной инволюции, разрешение патологического процесса может быть неполным, остаточные деформации (особенно характерные для массивных образований) могут оказывать негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка.

2.3. Существует определенное «окно возможностей», т. е. период времени, в течение которого можно добиться оптимальных результатов в лечении ИГ с высоким риском; ранняя (в возрасте 1 месяца) консультация специалиста позволит своевременно выявить потенциально опасные ИГ, которые могут быть связаны с:

- постоянными рубцами и эстетическими дефектами (наиболее частая причина обращения за медицинской помощью);
- жизнеугрожающими осложнениями;
- функциональными нарушениями;
- изъязвлениями;
- сопутствующими патологиями.

2.4. При наличии показаний к системной терапии (ИГ с высоким риском осложнений, см. пункт 3) предпочтительным методом лечения потенциально опасных ИГ является назначение перорального пропранолола.

2.5. В некоторых случаях для лечения тонких и/или поверхностных ИГ может быть рекомендовано местное применение тимолола.

2.6. Для коррекции остаточных проявлений гемангиомы после ее инволюции может применяться хирургическое и/или лазерное лечение. В отдельных случаях инвазивные методы терапии могут выполняться в раннем детском возрасте.

3. ИГ с высоким риском осложнений

Клинические характеристики ИГ <i>Clinical Findings IH</i>	Риски <i>Risk</i>
Жизнеугрожающие <i>Life-threatening</i> ИГ в области подбородка <i>"beard-area" IH</i> ≥ 5 поверхностных гемангиом <i>≥ 5 cutaneous IHs</i>	Обструкция дыхательных путей <i>Obstructive airway</i> Развитие гемангиом печени, сердечная недостаточность и гипотиреоз <i>Liver hemangiomas, cardiac failure, hypothyroidism</i>
Приводящие к нарушению функций <i>Functional impairment</i> ИГ в области глаз (> 1 см) <i>Periocular IH (> 1 cm)</i> на губах и в полости рта <i>IH involving lip or oral cavity</i>	Астигматизм, анизометропия, проптоз, амблиопия <i>Astigmatism, anisometropia, proptosis, amblyopia</i> Затруднения при приеме пищи <i>Feeding impairment</i>
Склонные к изъязвлению <i>Ulceration</i> сегментарные ИГ любой величины с вовлечением любой из следующих зон: губы, колумелла, верхняя часть завитка ушной раковины, анальная щель и/или промежность, перианальная зона и другие крупные складки кожи (например, в области шеи, подмышечных впадин, паховой области) <i>segmental IH of any size involving any of the following sites: lips, columella, superior helix of ear, gluteal cleft and/or perineum, perianal skin, and other intertriginous areas (eg, neck, axillae, inguinal region)</i>	Высокий риск изъязвления <i>Increased risk of ulceration</i>
Связанные со структурными аномалиями <i>Associated structural anomalies</i> сегментарные ИГ в области лица или волосистой части головы <i>segmental IH of face or scalp</i> сегментарные ИГ в пояснично-крестцовой и/или промежностной области <i>segmental IH of lumbosacral and/or perineal area</i>	Синдром PHACE <i>PHACE syndrome</i> Синдром LUMBAR <i>LUMBAR syndrome</i>
Вызывающие эстетические нарушения <i>Disfigurement</i> сегментарные ИГ в области лица или волосистой части головы <i>segmental IH, especially of face and scalp</i> лицевые ИГ (размеры указаны для младенческого возраста) с локализацией на кончике носа или губе (любого размера) или в любом месте лица размером ≥ 2 см (> 1 см, если возраст ребенка ≤ 3 месяцев) <i>facial IH (measurements refer to size during infancy): nasal tip or lip (any size) or any facial location ≥ 2 cm (> 1 cm if ≤ 3 months of age)</i> ИГ в области волосистой части головы > 2 см <i>Scalp IH > 2 cm</i>	Высокий риск рубцевания и/или развития постоянных эстетических дефектов <i>High risk of scarring and/or permanent disfigurement</i> Риск эстетических дефектов вследствие нарушения анатомических структур и/или развития рубцов и/или необратимых изменений кожи <i>Risk of disfigurement via distortion of anatomic landmarks and/or scarring and/or permanent skin changes</i> Постоянная алопеция (особенно для гемангиом большого объема и толщины); массивное кровотечение в случае изъязвления (в этой области кровотечения, как правило, более обильные, чем на других анатомических участках) <i>Permanent alopecia (especially if the hemangioma becomes thick or bulky); profuse bleeding if ulceration develops (typically more bleeding than at other anatomic sites)</i>
ИГ в области шеи, туловища или конечностей диаметром > 2 см, особенно в фазе роста или при резком переходе от нормальной к пораженной коже (эффект уступа); поверхностная ИГ большой толщины (например, толщиной ≥ 2 мм) <i>Neck, trunk, or extremity IH > 2 cm, especially in growth phase or if abrupt transition from normal to affected skin (ie, ledge effect); thick superficial IH (eg, ≥ 2 mm thickness)</i>	Большой риск формирования постоянных рубцов и/или необратимых изменений кожи в зависимости от анатомического расположения <i>Greater risk of leaving permanent scarring and/or permanent skin changes depending on anatomic location</i>
ИГ в области груди (у девочек) <i>Breast IH (female infants)</i>	Необратимые изменения в развитии груди (например, асимметрия груди) или ареолы <i>Permanent changes in breast development (eg, breast asymmetry) or nipple contour</i>

Примечание. Классификация гемангиом по степени риска и выделение ИГ с высоким риском осложнений проводились на основании анализа опубликованных данных (включая обзор AHRQ и Шкалу оценки тяжести гемангиом), а также с учетом согласованного мнения членов подкомитета по разработке клинических рекомендаций. Учитывая большие различия в локализации и размерах ИГ, а также возрасте детей на момент манифестации, эксперты не исключают ситуации, когда в соответствии с приведенными критериями ребенок имеет ИГ, относящуюся к категории высокого риска, при которой требуется консультация специалиста или направление на лечение, однако лечащий врач и родители не считают это необходимым или оправданным. При принятии таких решений велика роль клинического суждения, поэтому любой план действий должен быть адаптирован с учетом целого ряда факторов, включающих локализацию поражения, возраст ребенка, предпочтения семьи и возможности доступа к медицинской помощи в данном регионе.

Note. Categorization of IH as high risk is based on published literature (including the AHRQ review and hemangioma severity scores) and consensus of CPG subcommittee members. Given the wide variation in IH location, size, and age at presentation, the subcommittee acknowledges that there may be situations in which an IH meets high-risk criteria and, therefore, merits consultation or referral, but the practitioner and parents do not believe this is necessary or practical. Clinical judgment is always involved in such decisions, and any plan of action needs to be individualized on the basis of a number of factors, including location of the lesion, age of child, family preferences, and geographic access to care.

4. Резюме Совета экспертов по лечению ИГ

Лечение ИГ, рекомендации для врачей <i>In managing IH, recommendations for clinicians evidence quality</i>	Степень достоверности, убедительность рекомендации <i>Strength of recommendation</i>
1. Стратификация риска 1. <i>Risk stratification</i> 1А. ИГ следует классифицировать как гемангиому высокого риска, если существуют клинические признаки или подозрение, что эта ИГ может быть связана с (1) жизнеугрожающими осложнениями, (2) функциональными нарушениями или изъязвлением, (3) структурными аномалиями (такими, как синдромы PHACE или LUMBAR) или (4) необратимым косметическим дефектом 1A. <i>Classify an IH as high risk if there is evidence of or potential for the following: (1) life-threatening complications, (2) functional impairment or ulceration, (3) structural anomalies (eg, in PHACE syndrome or LUMBAR syndrome), or (4) permanent disfigurement</i> 1В. В случае выявления ИГ с высоким риском осложнений пациента следует как можно скорее направить на консультацию к врачу, специализирующемуся на лечении гемангиом 1B. <i>After identifying an IH as high risk, facilitate evaluation by a hemangioma specialist as soon possible</i>	X, однозначная рекомендация X, strong X, однозначная рекомендация X, strong
2. Визуализация 2. <i>Imaging</i> 2А. Визуализационные методы необходимо использовать исключительно в следующих случаях: неясный клинический диагноз, наличие ≥ 5 поверхностных ИГ или подозрение на анатомические нарушения 2A. <i>Do not perform imaging unless the diagnosis of IH is uncertain, there are ≥ 5 cutaneous IHs, or associated anatomic abnormalities are suspected</i> 2В. При неясном клиническом диагнозе в качестве первичного метода визуализации следует использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) 2B. <i>Perform ultrasonography as the initial imaging modality when the diagnosis of IH is uncertain</i> 2С. При подозрении на наличие ассоциированной структурной патологии (например, синдромов PHACE или LUMBAR) рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) 2C. <i>Perform MRI when concerned about associated structural abnormalities (eg, PHACE syndrome or LUMBAR syndrome)</i>	В, условная рекомендация B, moderate С, слабая рекомендация C, weak В, условная рекомендация B, moderate
3. Медикаментозная терапия 3. <i>Pharmacotherapy</i> 3А. В качестве 1-й линии системной терапии ИГ рекомендуется пероральный пропранолол 3A. <i>Use oral propranolol as the first-line agent for IHs requiring systemic treatment</i> 3В. При отсутствии сопутствующих патологий (например, синдрома PHACE) пропранолол назначается в дозе 2–3 мг/кг/сут, в случае развития побочных эффектов (например, нарушений сна) может потребоваться снижение дозы 3B. <i>Dose propranolol between 2 and 3 mg/kg per d unless there are comorbidities (eg, PHACE syndrome) or adverse effects (eg, sleep disturbance) that necessitate a lower dose</i> 3С. Пропранолол следует вводить в процессе кормления или сразу же после него, чтобы снизить риск гипогликемии; если ребенок плохо ест из-за болезни или рвоты, рекомендуется пропустить прием препарата 3C. <i>Counsel that propranolol be administered with or after feeding and that doses be held at times of diminished oral intake or vomiting to reduce the risk of hypoglycemia</i> 3D. Следует оценить состояние пациента и проинформировать лиц, осуществляющих уход за ребенком, о возможных побочных эффектах пропранолола, среди которых нарушения сна, раздражение бронхов, симптоматическая брадикардия и гипотензия 3D. <i>Evaluate patients for and educate caregivers about potential adverse effects of propranolol, including sleep disturbances, bronchial irritation, and clinically symptomatic bradycardia and hypotension</i> 3Е. При наличии противопоказаний или отсутствии адекватного ответа на пероральный пропранолол для лечения ИГ могут быть назначены пероральный преднизолон или преднизон 3E. <i>May prescribe oral prednisolone or prednisone to treat IHs if there are contraindications or an inadequate response to oral propranolol</i> 3F. Для лечения крупных очаговых ИГ, находящихся в фазе пролиферации или локализованных в критических анатомических зонах (например, на губе), могут применяться инъекции триамцинолона и/или бетаметазона непосредственно в очаг поражения 3F. <i>May recommend intralesional injection of triamcinolone and/or betamethasone to treat focal, bulky IHs during proliferation or in certain critical anatomic locations (eg, the lip)</i> 3G. Для лечения тонких и/или поверхностных ИГ может применяться местная терапия тимолола малеатом 3G. <i>May prescribe topical timolol maleate as a therapy for thin and/or superficial IHs</i>	А, однозначная рекомендация A, strong А, условная рекомендация A, moderate X, однозначная рекомендация X, strong X, однозначная рекомендация X, strong В, условная рекомендация B, moderate В, условная рекомендация B, moderate В, условная рекомендация B, moderate
4. Хирургическое лечение 4. <i>Surgical management</i> В отдельных случаях для лечения ИГ могут быть рекомендованы хирургическое вмешательство или лазерная терапия May recommend surgery and laser therapy as treatment options in managing selected IHs	С, условная рекомендация C, moderate
5. Информирование родителей 5. <i>Parent education</i> Проинформируйте лиц, осуществляющих уход за детьми с ИГ, об этом состоянии, включая предполагаемое естественное течение заболевания и риск развития осложнения или косметических дефектов Educate caregivers of infants with an IH about the condition, including the expected natural history and its potential for causing complications or disfigurement	X, однозначная рекомендация X, strong

Ключевые рекомендации

1. Ключевая рекомендация 1А: ИГ следует классифицировать как гемангиому высокого риска, если существуют клинические признаки или подозрение, что эта ИГ может быть связана с (1) жизнеугрожающими осложнениями, (2) функциональными нарушениями или изъязвлением, (3) структурными аномалиями (такими, как синдромы PHACE или LUMBAR) или (4) необратимым косметическим дефектом (уровень достоверности X, однозначная рекомендация).
2. Ключевая рекомендация 1В: в случае выявления ИГ с высоким риском осложнений пациента следует как можно скорее направить на консультацию к врачу, специализирующемуся на лечении гемангиом (уровень достоверности X, однозначная рекомендация).
3. Ключевая рекомендация 2А: визуализационные методы необходимо использовать исключительно при неясном клиническом диагнозе, наличии ≥ 5 поверхностных ИГ или подозрении на анатомические нарушения (уровень достоверности В, условная рекомендация).
4. Ключевая рекомендация 2В: при неясном клиническом диагнозе в качестве первичного метода визуализации следует использовать УЗИ (уровень достоверности С, слабая рекомендация).
5. Ключевая рекомендация 2С: при подозрении на наличие ассоциированной структурной патологии (например, синдромов PHACE или LUMBAR) рекомендуется проведение МРТ (уровень достоверности В, условная рекомендация).
6. Ключевая рекомендация 3А: в качестве 1-й линии системной терапии ИГ рекомендуется пероральный пропранолол (уровень достоверности А, однозначная рекомендация).
7. Ключевая рекомендация 3В: при отсутствии сопутствующих патологий (например, синдрома PHACE) пропранолол назначается в дозе 2–3 мг/кг/сут, в случае развития побочных эффектов (например, нарушений сна) может потребоваться снижение дозы (уровень достоверности А, условная рекомендация).
8. Ключевая рекомендация 3С: пропранолол следует вводить в процессе кормления или сразу же после него, чтобы снизить риск гипогликемии; если ребенок плохо ест из-за болезни или рвоты, рекомендуется пропустить прием препарата (уровень достоверности X, однозначная рекомендация).
9. Ключевая рекомендация 3D: следует оценить состояние пациента и проинформировать лиц, осуществляющих уход за ребенком, о возможных побочных эффектах пропранолола, среди которых нарушения сна, раздражение бронхов, симптоматическая брадикардия и гипотензия (уровень достоверности X, однозначная рекомендация).
10. Ключевая рекомендация 3Е: при наличии противопоказаний или отсутствии адекватного ответа на пероральный пропранолол для лечения ИГ могут быть назначены пероральный преднизолон или преднизон (уровень достоверности В, условная рекомендация).
11. Ключевая рекомендация 3F: для лечения крупных очаговых ИГ, находящихся в фазе пролиферации или локализованных в критических анатомических зонах (например, на губе), могут применяться инъекции триамцинолона и/или бетаметазона непосредственно в очаг поражения (уровень достоверности В, условная рекомендация).
12. Ключевая рекомендация 3G: для лечения тонких и/или поверхностных ИГ может применяться местная терапия тимолола малеатом (уровень достоверности В, условная рекомендация).
13. Ключевая рекомендация 4: в отдельных случаях для лечения ИГ могут быть рекомендованы хирургическое вмешательство или лазерная терапия (уровень достоверности С, условная рекомендация).
14. Ключевая рекомендация 5: проинформируйте лиц, осуществляющих уход за детьми с ИГ, об этом состоянии, включая предполагаемое естественное течение заболевания и риск развития осложнения или косметических дефектов (уровень достоверности X, однозначная рекомендация).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandroock D., Weinberg S.T., Whelan M.A.; SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
2. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Degli Atti M.C., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrère C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr 2015;174(7):855–65. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
3. Smithson S.L., Rademaker M., Adams S., Bade S., Bekhor P., Davidson S., Dore A., Drummond C., Fischer G., Gin A., Grills C., Halbert A., Lokmic Z., McCahon E., Morgan V.A., Murrell D.F., Orchard D., Penington A., Purvis D., Relic J., Robertson S., Robinson A.J., Scardamaglia L., Su J., Tan S., Wargon O., Warren L., Wong L.-C., Zappala T., Phillips R. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. Australas J Dermatol 2017;58(2):155–9. doi: 10.1111/ajd.12600.

ОТ РЕДАКЦИИ



В рубрике «Те, кто сильнее нас» мы продолжаем публикацию 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 стоматологических нарушениях. Ведущая раздела – главный врач НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина **к.м.н. Гузель Маратовна Муфтахова**. Экспертами выступают ведущие специалисты НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по конкретным направлениям.



Владимир Георгиевич Поляков – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1 (опухолей головы и шеи), советник директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. В.Г. Поляков автор 690 печатных работ, 12 коллективных монографий, в том числе национальных руководств, 11 методических рекомендаций и врачебных пособий. При консультации и под его руководством выполнены и защищены 6 докторских и 23 кандидатских диссертации. В.Г. Поляков является экспертом в области детской онкологии. Основные его инициативы связаны с разработкой органосохраняющих методов лечения опухолей глаза и орбиты, рака щитовидной железы, опухолей печени и почек. Разрабатываются новые методики лекарственного

лечения ретинобластомы и сарком мягких тканей. Внедряются комбинированные методы с включением расширенных и трансназальных эндоскопических хирургических вмешательств при опухолях параменингеальной локализации. Под его руководством обеспечен самый высокий научно-методический уровень лечения больных с учетом новейших достижений онкопедиатрии с внедрением международных научных программ, разработанных в ведущих онкологических центрах мира. Владимир Георгиевич является членом общества онкологов Москвы, президентом Российского общества детских онкологов (РОДО), членом исполкома Союза педиатров России, членом Международного общества детской онкологии (SIOP), членом правления Ассоциации Педиатров России, членом правления Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенологии стран СНГ и Евразии.

«Современная комплексная противоопухолевая терапия приводит к выздоровлению все большее число пациентов с онкологическими заболеваниями. Наряду с этим такие виды лечения, как полихимиотерапия и особенно лучевая терапия, вызывают большое количество побочных эффектов и осложнений со стороны здоровых органов и тканей, подвергнувшихся этому воздействию как в процессе лечения, так и в отдаленные сроки. «Кто предупрежден – тот вооружен!», поэтому, зная о вероятности развития осложнений, в частности, в органах и тканях полости рта, родители могут предупреждать их появление и частоту, используя рекомендованные врачами меры профилактики».



Гарик Норайрович Гаспарян – ведущий специалист в области хирургической стоматологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В 2006 г. окончил Московский государственный медико-стоматологический университет. Непрерывный стаж работы более 14 лет. Постоянный участник международных конференций и конгрессов. Мой правильный выбор профессии – здоровая улыбка ребенка.

«Для пациентов, излеченных от злокачественного новообразования (ЗНО), также как и для пациентов без анамнеза подобного заболевания, важно регулярное наблюдение у стоматолога. С учетом того, что ЗНО может развиваться в любом возрасте от момента рождения, знакомство с детским стоматологом должно начинаться с момента прорезывания первых молочных зубов. На фоне проведения системного противоопухолевого лечения этот процесс может задерживаться».

Для родителей пациентов, завершивших лечение, важно знать о наличии факторов риска патологии у ребенка, гигиене полости рта и средствах ухода. Частота визитов к детскому стоматологу должна основываться на данных осмотра и анамнеза, а также наличии иной патологии».

В статье описано, как важно не нарушать предложенный план наблюдения, потому что патологический процесс у детей быстро прогрессирует по ряду причин».

Наблюдение за полостью рта показывает, что врач-стоматолог – это член мультидисциплинарной команды. Важно понимать, что здоровье полости рта непосредственно связано с общим состоянием здоровья ребенка, которое, в свою очередь, зависит от многих факторов после завершения противоопухолевой терапии».

Поздние эффекты со стороны полости рта (стоматологические нарушения)*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Г.Н. Гаспарян, В.Г. Поляков

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова muftakhova@mail.ru

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием полости рта у пациентов, излеченных от злокачественных новообразований в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны полости рта, их лечение и профилактика. Отдельно проанализирован вопрос остеорадионекроза.

Ключевые слова: полость рта, дети, злокачественное новообразование, кариес, адентия, ксеростомия, тризм, пародонтит, остеорадионекроз

Late oral effects (dental disorders)*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, G.N. Gasparyan, V.G. Polyakov

This work is devoted to the analysis of the problems associated with the state of the oral cavity in patients healed from malignant neoplasms in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. The risks of developing pathological changes in the oral cavity, their treatment and prevention are described. The issue of osteoradionecrosis is analyzed separately.

Key words: oral cavity, children, malignant neoplasm, caries, adentia, xerostomia, trismus, periodontitis, osteoradionecrosis

Здоровье зубов после лечения онкологического заболевания у детей

Лечение детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) часто провоцирует развитие заболеваний полости рта (стоматит, гингивит, кариес и его осложнения и т. д.), поэтому очень важную роль играет гигиена полости рта для улучшения качества жизни.

Какие существуют факторы риска для развития заболеваний полости рта после перенесенных онкологических заболеваний у детей?

- Проведение химиотерапии, особенно у детей в возрасте младше 5 лет.
- Лучевая терапия (ЛТ), затрагивающая зубочелюстную систему.
- Лечение азатиоприном.
- Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Какие проблемы полости рта могут возникнуть после противоопухолевого лечения в детском возрасте?

Проблемы, возникающие после химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в детском возрасте, включают:

- риск развития кариеса и его осложнений;
- нарушение формирования зубов;
- первичную адентию (отсутствие зубов или корней);
- нарушение минерализации эмали и дентина, приводящее к появлению белых или обесцвеченных пятен на зубах, бороздках и углублениях в зубах и/или легкому окрашиванию зубов.

Поскольку формирование зубочелюстной системы происходит на протяжении длительного срока, то проблемы, связанные с состоянием полости рта, могут возникать у людей, получавших длительное противоопухолевое лечение в детском возрасте.

Проблемы, возникающие после ЛТ на челюстно-лицевую область:

- риск развития кариеса и его осложнений;
- нарушение формирования зубов;
- первичная адентия;
- нарушение формирования эмали и дентина;
- нарушение сроков прорезывания постоянных зубов (раннее или позднее прорезывание зубов);
- повышенная чувствительность зубов на температурные и химические раздражители;
- ксеростомия (сухость полости рта);
- изменение вкусовых ощущений;
- тризм (спазм жевательной мускулатуры, приводящий к ограничению открывания рта);
- дисфункция височно-нижнечелюстного сустава;
- неправильный прикус;
- аномальный рост шеи и лица;
- заболевание пародонта;
- лучевой некроз кости (проблема с заживлением верхней и нижней челюсти после хирургического стоматологического вмешательства).

Что можно сделать для предупреждения и приостановления данных проблем?

Гигиена полости рта важна для любого человека и особенно после лечения детей с использованием

* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Перевод осуществлен согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов.

лекарственных противоопухолевых препаратов и ЛТ. Плохая гигиена приводит к различным заболеваниям слизистой оболочки полости рта. Например, большое количество налета на зубах вызывает раздражение и кровоточивость десен, впоследствии это может привести к нарушению связочного аппарата и выпадению зубов. Это осложнение называется **периодонтит** (воспаление периодонта, характеризующееся нарушением целостности связок, удерживающих зуб в альвеоле, кортикальной пластинки кости, окружающей зуб, и резорбции костной ткани от незначительных размеров до образования кист больших размеров). В профилактике и предупреждении проблем со слизистой оболочкой полости рта большое значение имеет индивидуальная гигиена полости рта. Средства гигиены подбираются индивидуально совместно с врачом-стоматологом, которого рекомендуется посещать не менее 3 раз в год.

Если вы заметили проблемы, то рекомендуется обратиться к врачу-стоматологу, который может предложить различные варианты лечения: профессиональную гигиену полости рта, лечение кариеса и его осложнений с последующим восстановлением анатомической формы зуба при помощи композитных материалов, виниры, протезирование при помощи съемных и несъемных конструкций. При нарушении анатомической формы челюстей возможны различные реконструктивные операции. После возникновения осложнений, связанных с зубочелюстной системой, таких как **тризм** (трудно полностью открыть рот) или **фиброз** (рубцы и склерозирование жевательных мышц), необходима реабилитационная терапия. Кроме того, ввиду осложнений, связанных с проведением противоопухолевой терапии, возможно нарушение прикуса. При выявлении данной проблемы необходимо дополнительно выполнить ортопантограмму и проконсультироваться у врача-ортодонта. Информирование врача-стоматолога о вашем анамнезе необходимо для проведения правильного лечения и контроля его качества.

Что такое ксеростомия и что надо делать, если она у вас обнаружена?

Сухость полости рта, вызванная нарушением работы слюнных желез, также называемая «ксеростомия», может проявляться после ЛТ челюстно-лицевой области. Основным симптомом является сухость слизистой оболочки ротовой полости в результате уменьшения слюноотделения. При ксеростомии появляется риск возникновения гнойных образований, возможно поражение мягких тканей ротовой полости, в том числе грибковыми заболеваниями, изменение вкусовых ощущений, в дальнейшем при вовлечении в процесс слюнных желез симптомы проявляются более четко. В результате плохой саливации полости рта возрастает риск возникновения кариеса.

Лечение ксеростомии симптоматическое: применение искусственной слюны, употребление большого количества жидкости. Конфеты без сахара стимулируют дополнительную выработку слюны.

Следует ли принимать какие-либо особые меры предосторожности при проведении стоматологического лечения?

Обязательно сообщите вашему врачу-стоматологу, если у вас в анамнезе:

- **шунт** (хирургическое установление дренажной трубки для оттока жидкости из головного мозга);
- **органосохраняющая ортопедическая операция** (замена кости металлическим протезом или костным трансплантатом);
- **эндокардит или повреждение сердечного клапана;**
- **спленэктомия** (хирургическое удаление селезенки);
- **высокие дозы ЛТ на область селезенки** (40 Гр или более);
- **активная хроническая РТПХ.**

Наличие любого из этих факторов необходимо знать вашему стоматологу. В дальнейшем при планировании хирургического стоматологического вмешательства спросите у вашего стоматолога надо ли вам принимать антибиотики в качестве мер профилактики развития инфекции.

Каков риск развития рака ротовой полости?

Пациенты, которые получили ЛТ на челюстно-лицевую область в детстве, или те, у кого развилась хроническая РТПХ, находятся в группе риска по развитию рака ротовой полости. Употребление табака в любом виде или алкоголя в комбинации с курением значительно увеличивают этот риск. Инфицирование определенными формами вируса папилломы человека также повышает риск развития рака ротовой полости.

Немедленно сообщите вашему врачу-стоматологу, если вы заметили следующее:

- **рана в полости рта, которая не заживает** или кровоточит;
- **изменение цвета** слизистой оболочки полости рта;
- **припухлость, утолщение или бактериальная пятнистость** во рту;
- **болезненность при дотрагивании или давлении или онемение** в полости рта или на губах.

Что я должен делать, чтобы полость моего рта была здорова?

Следуйте основным рекомендациям своего врача-стоматолога.

Посещайте своего врача-стоматолога регулярно, не менее 2 раз в год. Убедитесь, что он знает ваш анамнез и ознакомлен с историей лечения, которое вы получали (предоставьте врачу-стоматологу выписку из истории болезни).

Перед стоматологическим/ортодонтическим лечением необходимо провести рентгенологическое исследование — ортопантограмму в целях оценки развития зубочелюстной системы и корректировки плана лечения зубов.

Чистите зубы, по крайней мере, 2 раза в день:

- обсудите со своим врачом-стоматологом выбор средств гигиены полости рта;
- помещайте свою зубную щетку под углом 45 градусов к десне при чистке;

- используйте зубную щетку с мягкой щетиной, как рекомендует ваш врач-стоматолог;
- чистите всю поверхность зубов не менее 4 мин;
- чистите ваш язык, чтоб удалить налет с его спинки.

Чистите зубы зубной нитью 1 или 2 раза в день:

- чистите зубы зубной нитью, так как зубная щетка не удаляет зубной налет между зубами;
- аккуратно используйте зубную нить, чтобы избежать повреждения десен;
- обсудите со своим врачом-стоматологом использование ирригатора для улучшения кровообращения десен и лучшей гигиены полости рта.

Используйте антибактериальный, безалкогольный, фторсодержащий ополаскиватель для рта (ваш врач-стоматолог посоветует лучший для вас).

Часто употребляйте жидкости и/или используйте препараты искусственной слюны (доступны в большинстве аптек без рецепта).

Часто применяйте фторсодержащие гели или ополаскиватель. Ваш врач-стоматолог может порекомендовать ополаскиватель или гель для рта с фтором, которые вы можете использовать дома после чистки зубов.

Ограничьте употребление сладких продуктов и продуктов с высоким содержанием углеводов (простые углеводы).

Ограничьте табакокурение, в меру употребляйте алкоголь (проконсультируйтесь у вашего лечащего врача, можно ли вам употреблять алкоголь, поскольку он может увеличить риск развития осложнений после противоопухолевого лечения в детском возрасте).

Немедленно уведомите вашего врача-стоматолога, если у вас есть какие-либо признаки инфекции в полости рта или на деснах: покраснение, болезненность, обильная кровоточивость десен, усилилась чувствительность зубов.

Остеорадионекроз после перенесенного онкологического заболевания в детском возрасте

Что такое остеорадионекроз?

Остеорадионекрозом (ОРН) называется заболевание, возникающее у пациентов, которые получали высокие дозы ЛТ, особенно на зубочелюстную систему. Данное осложнение может возникать после хирургических стоматологических операций или травм. Наиболее часто поражается нижняя челюсть.

Кто находится в группе риска по развитию остеорадионекроза?

Пациенты, которые получали высокие дозы ЛТ на область зубочелюстной системы (40 Гр и более), находятся в группе риска по развитию данного осложнения. Лучевыми полями, которые часто включают челюстную кость, являются следующие:

- краниальное (голова/головной мозг);
- назофарингеальное (область выше неба);

- орофарингеальное (рот и горло);
- шея или позвоночник (шейный отдел);
- надключичное (область над ключицей);
- мантийное или мини-мантийное (шея/подмышечная область/область грудной клетки).

Очень важно получить вашу историю болезни (выписку), чтобы вы точно знали, какую дозу облучения вы получили и на какую область. Например, если пациент, перенесший ЗНО, подвергся лучевому облучению в дозе 50 Гр или больше на область челюсти, то он находится в группе высокого риска по развитию ОРН.

Когда появляется остеорадионекроз?

ОРН чаще всего возникает, когда выживший пациент подвергается хирургической стоматологической процедуре (например, удаление зуба) или другим операциям на челюстно-лицевой области.

Каковы симптомы остеорадионекроза?

Симптомы ОРН могут проявляться в сроки от 1 мес до года после проведения ЛТ. Часто возникающие симптомы: боль в горле, припухлость челюсти и трудности при открывании рта (тризм).

Как диагностировать остеорадионекроз?

ОРН может быть диагностирован при осмотре и при выполнении визуализационных методов обследования (рентген, компьютерная и/или магнитно-резонансная томография). Иногда хирурги могут взять образцы ткани из проблемного участка (биопсия) для постановки точного диагноза. Необходимо проанализировать данные о проведенной ЛТ, чтобы определить область и дозу облучения.

Как лечить остеорадионекроз?

Лечение ОРН осуществляется главным образом за счет контроля дискомфортных симптомов. Могут быть полезными промывание соленой водой и легкая очистка пораженных тканей. Антибиотики применяют в случае инфицирования раны.

Гипербарическую кислородную терапию (кислород, поступающий в камеру под давлением) иногда используют для увеличения количества кислорода, передаваемого пораженным тканям, и повышения вероятности излечения.

Что я могу сделать, чтобы предотвратить развитие остеорадионекроза?

Пациентам, которые получали ЛТ на зубочелюстную область, следует:

- сообщить своему врачу-стоматологу, что они получали ЛТ;
- осуществлять регулярный уход и хорошую гигиену полости рта, что может снизить риск возникновения кариеса у пациентов, получавших высокие дозы ЛТ. Врач-стоматолог может назначить ежедневные процедуры с фтором, чтобы снизить риск развития кариеса и необходимость удаления зубов в будущем.

Детскому онкологическому отделению Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического) – 30 лет

В ноябре 1990 г. по инициативе профессора Б.В. Афанасьева и при поддержке городского Комитета по здравоохранению и первого мэра г. Ленинграда А.А. Собчака на базе бывшей номенклатурной больницы № 31 им. Я.М. Свердлова был открыт Центр трансплантации костного мозга и в его составе — первое в России отделение детской онкологии и гематологии. Впервые под одной крышей были объединены врачи-детские гематологи и детские онкологи, образовавшие команду по образу и подобию европейских и американских клиник, в которых лейкозы, лимфомы и все солидные опухоли у детей лечатся вместе. Прошло 30 лет и сейчас академику РАН А.Г. Румянцеву удалось убедить Министерство здравоохранения Российской Федерации создать единую специальность «детский онколог-гематолог», а тогда мы начали с практического воплощения этой идеи: онкологи погружались в онкогематологию, а гематологи учились лечить солидные опухоли. И все получилось! Профессор Б.В. Афанасьев организовывал многомесячные стажировки наших врачей в различных клиниках Германии, Австрии, Великобритании и США. Доктора освоили все современные протоколы лечения различных опухолей и бесстрашно стали внедрять их в практическую деятельность нового отделения. Коллеги старшего поколения должны хорошо помнить разруху в стране в «лихие 90-е» с практически тотальным дефицитом: от продуктов питания и жизнеобеспечения, которые продавались по талонам, до медикаментов, расходного материала и аппаратуры. И на этом фоне началась «тихая революция» в детской онкологии Ленинграда. Бесценную помощь оказывали немецкие коллеги и простые жители Гамбурга — города-побратима Ленинграда. Программа становления онкогематологического центра в 31-й больнице поддерживалась мэрами Гамбурга (Х. Фошерау) и Ленинграда (А.А. Собчак).

Научным руководителем отделения был приглашен профессор Б.А. Колыгин, возглавлявший тогда отделение детской онкологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

С 1991 г. бессменной заведующей этим отделением является д.м.н. М.Б. Белогурова.

Если говорить официальным языком и просто перечислить достижения этого отделения за 30-летний период его существования, получится приличный список, многие пункты которого сейчас совсем не выглядят революционными или новаторскими, это все прочно вошло в повседневную практику практически всех детских онкологических клиник России, но в Ленинграде—Петербурге в 1990-е — 2000-е годы это все было впервые.



У постера на туристическом корабле на международном симпозиуме «Нева-Вильзед», 1995 г.

At a poster on a tourist boat at the International Symposium "Neva-Wilsede", 1995



С профессором Гриттой Янка-Шауб

With Professor Gritta Janka-Schaub



С профессором Дональдом Пинкелем на международном симпозиуме «Нева-Вильзед», 1995

With Professor Donald Pinkel at the International Symposium "Neva-Wilsede", 1995



Коллектив детского онкологического отделения, 2005 г.
The staff of the Pediatric Oncology Department, 2005



На праздновании 15-летия Центра
At the celebration of the 15th anniversary of the Center



С президентом России В.В. Путиным на благотворительном концерте, 2010 г.

With the President of Russia V.V. Putin at a charity concert, 2010

Впервые в Санкт-Петербурге

- Начато использование **интенсивной химиотерапии** при различных опухолях у детей.
- Начато применение **высокодозного метотрексата** (5 и 12 г/м²) с мониторингом его уровня в сыворотке.
- Удаление **множественных метастазов в легкие** при остеогенной саркоме, опухоли Вильмса и других солидных опухолях у детей.

- **Снижена интенсивность лучевой нагрузки** у детей с лимфомой Ходжкина без ухудшения результатов лечения.

- Начато успешное **программное лечение** детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы.

- Использование **таргетной терапии** (ритуксимаб) у детей с В-клеточными лимфомами и лейкозами.

- Начато успешное **применение бета-блокаторов** для лечения **капиллярных гемангиом** у детей.

- Применение диагностических тестов при нейробластоме у детей: исследование с ¹²⁷I-метатйод-бензилгуанидином и определение онкогена *N-myc*.

- Определение **метиляции гена MGMT** у детей со злокачественными глиомами головного мозга.

- Использование программы **органосохраняющего лечения при ретинобластоме** с исключением внешнего облучения.

- Установка и использование **PICC** (центральных венозных катетеров с периферическим доступом).

- Впервые в России и СНГ начато ферментозаместительное **лечение болезни Гоше**.

- **Криоконсервирование** ткани яичников и спермы у детей и подростков.

- Использование **позитронно-эмиссионной томографии** для диагностики и мониторинга лечения опухолей у детей.

- Организована **специализированная реанимационная служба** в отделении детской онкологии.

- Начато применение **метрономной терапии** при рецидивах и рефрактерных солидных опухолях у детей.

В январе 2018 г. отделение в полном составе переехало в новое, специально отремонтированное согласно всем современным СНИПам для этой цели, помещение в составе Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), которым руководит профессор В.М. Моисеенко. Онкоцентр располагает всем спектром необходимых лечебных опций для пациентов с онкологическими заболеваниями, а в новом отделении созданы прекрасные бытовые условия для детей разного возраста и их родителей. В составе отделения на 36 коек развернуто отдельное 6-коечное отделение интенсивной терапии и реанимации для лечения специфических осложнений противоопухолевого лечения. Его возглавляет доктор Я.Э. Столбовская.

В настоящее непростое время в новых стенах отделение продолжает плодотворную работу по лечению детей с опухолями, сохраняя творческую атмосферу сотрудничества.

Коллектив отделения продолжает работу по лечению детей со всеми видами злокачественных опухолей, есть возможность проводить раннюю реабилитацию благодаря наличию в штате врача по лечебной физкультуре (доктор Е.С. Чижова) и специального зала.



От 31-й больницы до Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического)

From the 31st Hospital to the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological)

Амбулаторный прием пациентов проводят 2 врача-детских онколога (Ю.А. Конусова и Ю.Е. Червонюк).

Детское отделение работает в тесном сотрудничестве с ведущими детскими онкологическими клиниками России: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и др. Коллектив участвует во всех научных и научно-практических мероприятиях Национального общества детских гематологов и онкологов.

В отделении продолжают работать врачи-детские онкологи Г.Г. Радулеску, Т.Д. Викторович, Э.Д. Чавпецова, Л.И. Шац, В.А. Фоченкова, В.С. Федоров.

Помимо ежедневного решения клинических задач сотрудники занимаются научной работой, одной из главных тем является проблема ототоксичности препаратов платины. Кроме того, в отделении уделяется внимание проблеме мониторингирования отсроченных и отдаленных последствий противоопухолевого лечения, проводятся занятия с врачами-экспертами кафедры медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов.

Юбилей А.П. Шапочника

22 декабря 2020 г. исполнилось 50 лет Александру Петровичу Шапочнику — главному внештатному детскому онкологу Министерства здравоохранения Оренбургской области, кандидату медицинских наук, заведующему отделением детской онкологии ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (ООКОД).

А.П. Шапочник родился в п. Ильинцы Винницкой области Украинской ССР в 1970 г.

Окончил педиатрический факультет Оренбургского государственного медицинского института в 1994 г. Во время учебы в институте работал медбратом в соматическом отделении Оренбургской детской клинической больницы (ОДКБ), где впервые увидел детей, болеющих лейкозами и лимфомами.

В 1994 г. в ОДКБ было открыто отделение онкогематологии, куда А.П. Шапочник был принят первым интерном. По окончании интернатуры с 1995 г. и по сентябрь 2007 г. работал врачом в онкогематологическом отделении.

В 2005 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Критерии прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей при лимфоме Ходжкина и остром лимфобластном лейкозе».



В 2007 г. на базе ООКОД был открыт Детский онкологический центр, куда переехала вся детская онкологическая служба. Александр Петрович возглавил отделение химиотерапии гемобластозов, которое впоследствии было реорганизовано в отделение детской онкологии, которым он руководит по сей день.

В рамках X Конгресса Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) состоялось вручение премии «За верность профессии», учрежденной НОДГО и благотворительным фондом «Подари жизнь». По итогам

2018 г. были определены 3 победителя, в том числе — заведующий детским отделением ООКОД, главный внештатный детский онколог Министерства здравоохранения Оренбургской области Александр Петрович Шапочник.

За время работы он создал и сплотил вокруг себя дружный коллектив единомышленников, увлеченных единой целью.

Весь коллектив ООКОД от всего сердца поздравляет Вас, Александр Петрович, с Юбилеем! Желаем Вам крепкого здоровья, большой энергии, творческих успехов в достижении всех начинаний, благополучия и счастья! Уверены, что к нашим поздравлениям присоединятся и дети, которым Вы сохранили жизнь, а также их родители.

Памяти О.В. Вужлаковой

Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) с глубокой скорбью сообщает, что 18 октября 2020 г. на 71 году ушла из жизни Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая онкологическим отделением ГБУЗ «Мурманская областная детская клиническая больница» (МОДКБ), врач-онколог, врач-гематолог, врач-педиатр, врач-эндокринолог Ольга Васильевна Вужлакова.

Ольга Васильевна в 1973 г. окончила 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.А. Пирогова. В 1973–1974 гг. на базе МОДКБ прошла интернатуру по специальности «педиатрия». В 1994 г. после прохождения специализации по специальности «детская онкология» была назначена заведующей онкологическим отделением МОДКБ.

В 1999 г. она была награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2005 г.



Ольге Васильевне присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». Неоднократно отмечена почетными грамотами и благодарностями от Правительства и Министерства здравоохранения Мурманской области.

Всю свою жизнь Ольга Васильевна посвятила детскому здравоохранению Мурманской области, каждому маленькому пациенту отдавала частичку своей души.

25 ноября на I объединенном Конгрессе НОДГО и РОДО Ольга Васильевна была посмертно награждена премией «За верность профессии – 2020».

Настоящий Врач, отзывчивый человек, обаятельная женщина, мудрый наставник и замечательный друг.

Мы глубоко скорбим о преждевременной кончине Ольги Васильевны и выражаем соболезнования ее родным, близким и коллегам!

Победители премии «За верность профессии – 2020»



Уважаемые коллеги!

В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». Традиционно мы знакомим вас с ее лауреатами. В подготовленном нами материале вы найдете автобиографии победителей и ответы на вопросы нашего мини-интервью.



**Заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией
ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»
Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар),
главный внештатный детский специалист онкогематолог
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
врач-детский онколог высшей категории,
к.м.н. Владимир Вениаминович Лебедев**

Родился в г. Сочи 21 мая 1964 г. в семье врачей.

В 1981 г. окончил среднюю школу № 22 г. Сочи.

С 1981 по 1987 г. обучался во Втором Московском ордена Ленина государственном медицинском институте имени Н.И. Пирогова на педиатрическом факультете, который окончил по специальности «педиатрия».

Интернатура по специальности «педиатрия» на базе Кубанского государственного медицинского института имени Красной Армии в 1987–1988 гг.

1988 – 1989 гг. – врач-гематолог гематологического отделения МУЗ «Детская городская больница», г. Сочи.

1989 – 1991 гг. – врач-гематолог гематологического отделения с регистром гемобластозов НИИ экспериментальной патологии и терапии РАМН СССР. Командирован в гематологический центр ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Москва (ныне – Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России).

1991 – 1993 гг. – учеба в аспирантуре НИИ детской гематологии Минздрава России.

1992 – 1993 гг. – рабочая стажировка по детской онкологии и гематологии на базе Университетской клиники имени Святой Анны, г. Вена (Австрия).

1994 г. – защита кандидатской диссертации.

1995 – 2002 гг. – заведующий гематологическим отделением МУЗ «Детская городская больница», г. Сочи.

1998 г. – по настоящее время – главный внештатный детский специалист онкогематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края.

2003 г. – по настоящее время – заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК.

В 2014 г. награжден золотой медалью «Герой труда Кубани».

Лауреат премии «Призвание – 2015» «За создание эффективной программы лечения лимфобластного лейкоза у детей в России».

В 2019 г. награжден Орденом Почета в деле сохранения здоровья детей ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

В 2020 г. награжден премией «БУДЕМ ЖИТЬ!» за выдающиеся заслуги и создание лучшего отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Врачевание в нашей семье — потомственная профессия, которая берет начало от моих предков, в частности от родного прадеда В.Л. Эльконина и двоюродного прадеда В.Е. Перчихина. По мужской линии все были врачами. С детства мечтал о врачевании, можно сказать, что я рос в гематологической среде. Помню М.А. Кассирского, учителя моего отца Вениамина Николаевича Лебедева. Много раз, еще будучи школьником, общался с Натальей Сергеевной Кисляк, Лидией Алексеевной Махоновой и другими известными гематологами. Александр Григорьевич Румянцев преподавал у меня на старших курсах и в субординатуре.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Я бы отметил 2 события, напрямую связанных с моей профессией. На самом деле они оба связаны между собой. Это приглашение от Александра Григорьевича Румянцева на учебу в Республиканскую детскую клиническую больницу, где я приобрел свою профессиональную семью и работал рядом с Е.Б. Владимирской, Е.В. Самочатовой, А.А. Масчаном, А.И. Карачунским, О.И. Крыжановским, Н.В. Мяковой и М.Я Харит. Многие из коллег стали моими друзьями. И, конечно же, моя стажировка в St. Anna Kinderspital в Австрии, где я учился у профессора Гельмута Гаднера. Безусловно, это золотое время для меня, как начинающего врача.

О чем Вы мечтаете?

Мечтаю об открытии на Кубани в городе Краснодаре отделения трансплантации костного мозга и внедрении этого метода лечения в Краснодарском крае.



**Врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
Галина Георгиевна Радулеску**

Родилась в г. Ленинграде 17 октября 1945 г.

В 1970 г. окончила Ленинградский педиатрический медицинский институт с отличием. В институте была удостоена Ленинской стипендии.

После окончания института была принята в ординатуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по специальности «онкология» и в течение 2 лет проходила обучение в детском онкологическом отделении.

После окончания ординатуры в течение 20 лет работала врачом в детском онкологическом отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В 1990 г. в связи с открытием детского онкологического отделения в структуре Центра трансплантации костного мозга Городской клинической больницы № 31 была переведена на работу в детское онкологическое отделение, в котором проработала 27 лет под руководством д.м.н. М.Б. Белогуровой.

В 2018 г. детское онкологическое отделение было переведено в Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), где я продолжаю работать по настоящее время врачом-детским онкологом.

За время работы опубликовала более 20 научных работ, принимала участие во многих международных научных конференциях, также занималась преподавательской деятельностью, являясь ассистентом кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Стажировалась по специальности «детская онкология» в Германии, Англии и США.

Вдова. Муж был взрослым врачом-онкологом-химиотерапевтом.

Имею двоих детей, сын стал врачом, дочь — банковский работник.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Среди моих родственников и близких знакомых, к сожалению, было много больных раком. Это предопределило выбор профессии. С юношеским максимализмом я приняла решение стать врачом и «спасти человечество» от рака. Это были прекрасные мечты, которые во многом осуществились, благодаря труду многих ученых и врачей, и в этом есть маленькая доля моего участия.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Я считаю, что самым знаковым событием в моей жизни была встреча с профессором Б.В. Афанасьевым, который в 1989 г. открыл многим из нас «окно в Европу», практически перевернул наши представления о детском раке, а благодаря новым подходам в диагностике и терапии наши пациенты стали чаще выздоравливать.

О чем Вы мечтаете?

В этом году исполняется 50 лет моей профессиональной деятельности. Последние 30 из них — это прекрасная эпоха для детской онкологии. Мне посчастливилось жить и работать именно в это время. Я мечтаю, чтобы эта эпоха продолжалась, и молодые врачи также успешно работали и сделали ее еще более прекрасной.

XIV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

16–19 сентября 2020 г. в Санкт-Петербурге состоялся XIV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия». В этом году мероприятие было посвящено памяти выдающегося ученого и врача — профессора

Б.В. Афанасьева. Традиционно симпозиум представил передовой мировой опыт в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. На церемонии открытия память Б.В. Афанасьева почтили А.Г. Румянцев, С.Ф. Багненко, А.Д. Кулагин и Л.С. Зубаровская.

V Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей

1–3 октября 2020 г. в онлайн-формате состоялась V Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей и I Школа по детской онкохирургии. В рамках мероприятия были рассмотрены проблемы

поздних эффектов у пациентов с нейробластомой и лечения рецидивов нейробластомы группы высокого риска.

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

2–3 ноября и 17–18 декабря 2020 г. состоялись Научно-образовательные семинары по программе «Дальние регионы». В рамках мероприятий ведущие специалисты НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева и других учреждений выступили с докладами в онлайн-формате.

Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

Заседание научного общества по онкохирургии в детской онкологии

20 ноября 2020 г. состоялось первое заседание научного общества по онкохирургии в детской онкологии. В рамках встречи группы, целью которой служит развитие хирургии у детей со злокачественными новообразованиями, были представлены случаи

мультидисциплинарного подхода в лечении детей и разобраны ошибки, которых можно избежать при оказании подобной помощи. Все доклады представили специалисты НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

I объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020»

23–25 ноября 2020 г. в онлайн-формате состоялся I объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020». В мероприятии приняли участие более 1300 специалистов, а максимально одновременно было подключено более 950 слушателей.

В рамках Конгресса на 39 сессиях были заслушаны 184 устных сообщения от российских и зарубежных специалистов. Выступили лидеры мировой детской

онкологии-гематологии — К. Родригес-Галиндо (США), Н. Граф (Германия), М. Салливан (Австралия) и др.

Состоялись вторые чтения памяти Л.А. Дурнова и сессия, посвященная памяти Б.В. Афанасьева. В рамках пленарных сессий были обсуждены вопросы развития специальности «детская онкология-гематология» до 2024 г. и ряд других тем.

В онлайн-формате состоялась постерная сессия, где были заслушаны 65 докладов и традиционно выбраны 5 победителей сессии.

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском (по возможности) языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском (по возможности) языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Текст рисунка по возможности должен быть переведен на английский язык;
- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. По возможности следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

• список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

• для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

• при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

• при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

• по новым правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• по новым правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

• авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

• авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.