

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

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

Том 8
Vol. 8
№ 1
2021
Издается с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы

Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Новости нашего сообщества
News of our community

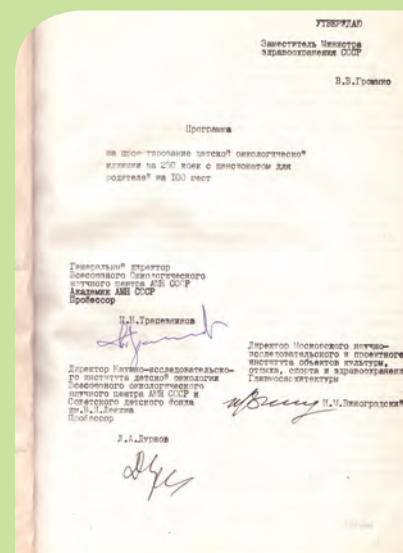


Фото к материалу из рубрики «Наша история»



ИРВИН **20**
лет успеха

ВСЕГДА БЫТЬ ТАМ, ГДЕ ЭТО НЕОБХОДИМО

**ПОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ,
ОБОРУДОВАНИЯ И
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

ПО ВСЕЙ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ



2001
ГОД СОЗДАНИЯ



В РЕЙТИНГЕ
ПОСТАВЩИКОВ НА
БЮДЖЕТНОМ РЫНКЕ*



85
СУБЪЕКТОВ РФ



10 500
ПЛОЩАДЬ СКЛАДА



GSP/GDP
ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА



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



www.irwin.ru



+7 (495) 800-77-87

* источник: IQVIA, 1-4 кв. 2020 г.,
без учета ВЗН

С 2014 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования, имеет импакт-фактор.
С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.
С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках.
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.
С сентября 2020 года журнал включен в базу данных Scopus.



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, 2021

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.
<https://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.
2021. Том 8. № 1. 1—108.

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 8
№ 1
2021

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, 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)

Киселевский Михаил Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

Мякова Наталья Валериевна, д.м.н., 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, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета 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 Гюнтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

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

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

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

Journal member of Scientific Electronic Library and Russian Science Citation Index 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 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.

Since September 2020 Journal has been included in the Scopus database.

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal



Russian Journal of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

NSPHO

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

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

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARIES

Shamanskaya Tatyana V., *Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Sagoyan Garik B., *Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

FOUNDED IN 2014

Journal registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014
© NSPHO, 2021

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

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

Publisher:
JSC “Graphica”,
5 Novoselskaya St., Moscow, Russia, 127055
<https://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
2021. Vol. 8. № 1. 1–108.

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

Vol. 8
№ 1
2021

EDITORIAL BOARD

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

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

Valiev Timur T., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Kiselevsky Mikhail V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinsky Nikolay E., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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, Head of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at 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)

Nakagawa 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)



Наши идеи
и разработки
для спасения жизни
и здоровья людей



Обладатель первой лицензии
на производство биомедицинских
клеточных продуктов в стране



 generium.ru



Generium
Pharmaceutical

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

С препаратом Элоктейт Вы можете изменить будущее пациента сегодня:



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



Нормализация состояния 99,6% таргетных суставов⁴



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



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



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

Краткая инструкция по препарату

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

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

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

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

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

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

** по данным регистрационных исследований

Материал предназначен для сотрудников здравоохранения.

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

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



ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПАНИИ САНДОЗ ИЗ ГРУППЫ СТИМУЛЯТОРОВ ЛЕЙКОПОЭЗА^{1, 2}

Зарегистрирован более чем в 60 странах мира³

Первый биоаналог, одобренный FDA*
в соответствии с новой процедурой регистрации
(BPCIA**) ⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗАРСИО®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Зарсио®.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001302.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: филграстим.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутривенного и подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Взрослые и дети: нейтропения, фебрильная нейтропения у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома); нейтропения и ее клинические последствия у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга, с повышенным риском развития продолжительной и тяжелой нейтропении; нейтропения у пациентов с острым миелолейкозом, получающих индукционную и консолидирующую химиотерапию, для сокращения ее продолжительности и клинических последствий; мобилизация периферических стволовых клеток (аутологичные ПСКК), в том числе после миелосупрессивной терапии, а также мобилизация периферических стволовых клеток у здоровых доноров (аллогенные ПСКК); тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН), равное $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе для увеличения числа нейтрофилов, а также для уменьшения частоты и продолжительности инфекционных осложнений; стойкая нейтропения (АЧН, равное $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов лечения.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам в анамнезе. Повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для внутривенных инфузий. Тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения. Препарат не должен быть использован с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных. Одновременное назначение с цитостатической химио- или лучевой терапией. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Период новорожденности. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** пациенты с серповидно-клеточной анемией, патологией костной ткани (в том числе с остеопорозом), вторичным острым миелолейкозом (ввиду ограничений данных по безопасности и эффективности), наследственной непереносимостью фруктозы (содержит сорбитол), при лечении пациентов, получающих высокодозную химиотерапию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ. Данные о применении филграстима в период беременности ограничены. Имеются указания, свидетельствующие о возможном прохождении филграстима через плацентарный барьер. Применение филграстима у беременных женщин не рекомендовано. Не установлено, проникает ли филграстим в грудное молоко. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее серьезные нежелательные реакции, которые могут возникнуть во время терапии филграстимом, включают анафилактическую реакцию, серьезные нежелательные явления со стороны легких (включая интерстициальную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром ОРДС), синдром повышенной проницаемости капилляров, выраженную спленомегалию / разрыв селезенки, трансформацию в миелодиспластический синдром или лейкомию у пациентов с ТХН, реакцию «трансплантат против хозяина» у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток – предшественников гемопоэза периферической крови, и серповидно-клеточный криз у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Наиболее частыми нежелательными реакциями (с частотой развития по ВОЗ очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)) являются: сепсис, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевых путей, тромбоцитопения, анемия, спленомегалия, снижение содержания гемоглобина; снижение аппетита, повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови; бессонница, головная боль, головокружение, гипстезия, парестезия; повышение артериального давления, снижение артериального давления; кровохарканье, одышка, кашель, боль в ротоглотке, носовое кровотечение; диарея, рвота, тошнота; боль в полости рта, запор; гепатомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови; анорексия; сыпь, эритема; костно-мышечная боль, мышечные спазмы, дисурия, гематурия; повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек, лихорадка; боль в грудной клетке, боль, астеня, общее недомогание, периферические отеки; трансфузионная реакция.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Зарсио® должно проводиться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ, при наличии необходимых диагностических возможностей. Во время лечения необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превысит $50 \times 10^9/\text{л}$ после достижения ожидаемого надиря, следует немедленно отменить препарат. Если Зарсио® применяется для мобилизации ПСКК, его необходимо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до $> 70 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих высокие дозы химиопрепаратов, поскольку значимый дополнительный эффект применения высоких доз на исход заболевания не подтвержден, но высока вероятность более выраженного токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, нервную систему и кожу. Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у больных, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга. Сообщалось об очень частых случаях развития спленомегалии и разрыве селезенки у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН). В связи с этим необходимо учитывать риск увеличения или разрыва селезенки у пациентов с ТХН при наличии у них болей в верхней левой части брюшной полости или верхней части плеча. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Препарат Зарсио® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами. После введения филграстима может возникнуть головокружение.

СРОК ГОДНОСТИ И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: срок годности 3 года в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °C) в течение 72 часов. По истечении 72 часов препарат использовать не рекомендуется и он должен быть утилизирован.

Список используемой литературы: 1. Произведено в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика). 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зарсио®, 3. ЗАО «Сандоз», апрель 2020 г. data on file. 4. FDA. <https://www.fda.gov/media/124899/download>. Дата доступа – апрель 2020 г.

* Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (США).

** Biologics Price Competition and Innovation Act – Закон о ценовой конкуренции и инновациях биологических препаратов.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) СОТРУДНИКОВ.

ЗАО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.

Тел. +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Сообщество детских онкологов и гематологов традиционно поддержало	
Международный день детей, больных раком	12
Благодарность рецензентам	13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Н.В. Натрусова, И.О. Щедекина, Е.В. Селиверстова, О.А. Тиганова, К.Л. Кондратчик</i>	
Лейкопатия с инсультоподобным течением у детей с острым лимфобластным лейкозом	14
<i>А.В. Мезенцева, Л.В. Ольхова, Е.Б. Мачнева, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Ю.А. Николаева, О.А. Филина, Б.Б. Пурбуева, О.С. Финк, М.М. Антошин, Т.З. Алиев, А.В. Мартыненко, Е.А. Пристанкова, Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов, Е.В. Скоробогатова</i>	
Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями	23
<i>И.В. Пролесковская, О.И. Быданов, Н.Е. Конопля</i>	
Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь	35

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев</i>	
Первичные лимфомы центральной нервной системы у детей и подростков	43
<i>Е.С. Котова, А.А. Яровой, Д.П. Володин, А.В. Котельникова</i>	
Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы)	50
<i>Д.А. Моргачева, Д.Ю. Панова, М.Б. Белогурова</i>	
Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Обзор литературы	57
<i>Д.А. Иволгин, Д.А. Кудлай</i>	
Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы)	64

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Н.М. Еришов, А.В. Пионкин, Ю.М. Мареева, Л.А. Ясько, М.В. Курникова, Д.А. Евстратов, Д.А. Гобадзе, Л.А. Папуша, Г.С. Овсянникова, А.Г. Румянцев*
Первый опыт применения МЕК-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра 85
- С.В. Иванова, С.А. Кулева, Е.А. Михайлова, Е.М. Сенчуков, Р.И. Хабарова, К.М. Борокшинова, С.А. Тятков, В.В. Гридасов*
Синхронные первично-множественные опухоли у ребенка: клинический случай и обзор литературы. 93

НАША ИСТОРИЯ

- История создания и строительства новых корпусов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 99

НАШИ ЮБИЛЕИ

- Юбилей Н.М. Ивановой 102
- Юбилей Т.А. Шароева 103

НЕКРОЛОГ

- Памяти Лидии Алексеевны Махоновой 104
- Памяти Светланы Александровны Маяковой 106

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- Продолжение программы научно-образовательных семинаров «Дальние регионы» 107
- Конференция «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 107
- XXIII Конгресс педиатров России 107

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 108

CONTENTS

FROM EDITION

The community of pediatric oncologists and hematologists traditionally supported the International Day of Children with Cancer	12
Thanks to the reviewers	13

ORIGINAL STUDIES

<i>N.V. Natrusova, I.O. Shchederkina, E.V. Seliverstova, O.A. Tiganova, K.L. Kondratchik</i> Stroke-like leukopathy in children with acute lymphoblastic leukemia	14
<i>A.V. Mezentseva, L.V. Olkhova, E.B. Machneva, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, Yu.A. Nikolaeva, O.A. Filina, B.B. Purbueva, O.S. Fink, M.M. Antoshin, T.Z. Aliev, A.V. Martynenkova, E.A. Pristanskova, N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov, E.V. Skorobogatova</i> Successful use of hydroxymethylquinoxaline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents	23
<i>I.V. Proleskovskaya, O.I. Bydanov, N.E. Konoplya</i> Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus	35

LITERATURE REVIEWS

<i>T.Yu. Pavlova, T.T. Valiev</i> Primary central nervous system lymphomas in children and adolescents	43
<i>E.S. Kotova, A.A. Yarovoy, D.P. Volodin, A.V. Kotelnikova</i> Retinoblastoma brachytherapy (literature review)	50
<i>D.A. Morgacheva, D.Yu. Panova, M.B. Belogurova</i> Targeted therapy in metastatic, recurrent and refractory Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma. Review of literature	57
<i>D.A. Ivolgin, D.A. Kudlay</i> Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature)	64

CONTENTS

CLINICAL CASES

- N.M. Ershov, A.V. Pshonkin, Yu.M. Mareeva, L.A. Yasko, M.V. Kurnikova, D.A. Evstratov, D.A. Gobadze, L.A. Papusha, G.S. Ovsyannikova, A.G. Rummyantsev*
The first experience of using MEK inhibitors for type 1 neurofibromatosis in children in the Russian Federation in a hospital for short-term treatment at the National Medical Research Center 85
- S.V. Ivanova, S.A. Kuleva, E.A. Mikhailova, E.M. Senchurov, R.I. Khabarova, K.M. Borokshinova, S.A. Tyatkov, V.V. Gridasov*
Synchronous multiple primary tumors (neuroblastoma and parathyroid adenoma) in a child: case report and literature review 93

OUR HISTORY

- The history of the creation and construction of new buildings Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia** 99

OUR ANNIVERSARIES

- Anniversary N.M. Ivanova** 102
- Anniversary T.A. Sharoev** 103

OBITUARY

- In memory of L.A. Makhonova** 104
- In memory of S.A. Mayakova** 106

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

- Continuation of the program of scientific and educational seminars “Remote regions”** 107
- Conference “Perinatal medicine: from pregravid preparation to healthy motherhood and childhood”** 107
- XXIII Congress of Pediatricians of Russia** 107

INFORMATION FOR AUTHORS 108

Сообщество детских онкологов и гематологов традиционно поддержало Международный день детей, больных раком

Международный день детей, больных раком, отмечается ежегодно 15 февраля в целях поддержки детей, страдающих онкологическими заболеваниями, и их семей! В этом году он традиционно объединил всех тех, кто причастен к проблеме диагностики и лечения злокачественных новообразований у детей.

Девиз дня в этом году — «Мы едины!». Именно поэтому 15 февраля 2021 г. ведущие международные организации призвали к единению всех тех, кому небезразличны дети с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Одним из самых важных аспектов является понимание того, что детский рак — это не медицинская, а медико-социальная проблема. Поэтому для успешного лечения необходимы не только усилия врачей и ученых, но и всего общества. Мы вместе должны показать, что большинство детей могут быть излечены от рака, что ранняя диагностика значительно улучшает результаты, что пациенты после завершения лечения требуют социальной, физической и психологической реабилитации.

Ядром кампании этого года стала брошюра, подготовленная Childhood Cancer International (CCI) и International Society of Paediatric Oncology (SIOP) специально к 15 февраля. Ее перевод на своем сайте представило Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО). Приглашаем вас ознакомиться с ней на сайте www.nodgo.org.

Дорогие коллеги и друзья! Давайте сплотимся перед лицом проблемы и еще раз скажем, что только вместе мы сможем победить!

Символичным стало то, что именно в Международный день детей, больных раком, 15 февраля 2021 г., открылись новые корпуса Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. А чуть позже решением ученого совета Института присвоено имя академика Л.А. Дурнова. Поздравляем и желаем вам не останавливаться на достигнутом, успехов в службе и покорения новых вершин!

*С уважением,
редакция РЖДГО*

Благодарность рецензентам

Редакция «Российского журнала детской гематологии и онкологии» выражает благодарность и признательность рецензентам, помогающим отбирать лучшие статьи для публикации на страницах нашего издания и поддерживать его на самом высоком уровне.

Спасибо всем вам за время, уделенное работе над статьями, и полезные замечания. Ваши усилия повышают уровень опубликованных материалов и делают возможным существование научного журнала.

Число рецензентов с каждым годом увеличивается благодаря поддержке Национального общества детских гематологов и онкологов и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной детской онкологии и гематологии.

Выражаем признательность и благодарность нашим рецензентам: академику РАН А.Г. Румянцеву, академику РАН В.Г. Полякову, профессору С.Р. Варфоломеевой, профессору Л.С. Зубаровской, профессору М.Б. Белогуровой, профессору Э.В. Кумировой, профессору Н.В. Матинян, профессору Н.В. Жукову, д.м.н. М.А. Кучеру, д.м.н. Л.Л. Панкратьевой, д.м.н. Д.Ю. Качанову, д.м.н. П.А. Жаркову, д.м.н. Т.Л. Ушаковой, д.м.н. Т.Т. Валиеву, к.м.н. К.И. Киргизову, к.м.н. Е.Б. Мачневой, к.м.н. В.В. Шукину, к.м.н. Д.Г. Ахаладзе, к.м.н. М.В. Рубанской, к.м.н. Т.В. Горбуновой, к.м.н. Э.Р. Сенжаповой, к.м.н. Т.В. Шаманской, к.м.н. С.П. Хомяковой, к.м.н. Д.В. Фёдоровой, к.м.н. Д.В. Бирлюковой, А.А. Малаховой, О.М. Романцовой, А.М. Сулеймановой, Г.Б. Сагояну, Д.А. Кобызевой, О.В. Пименовой.

Мы очень ценим вашу помощь и поддержку и надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию статьи.

Лейкопатия с инсультотипическим течением у детей с острым лимфобластным лейкозом

Н.В. Натрусова^{1,2}, И.О. Щедеркина¹, Е.В. Селиверстова¹, О.А. Тиганова^{1,3}, К.Л. Кондратчик^{1,3}

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Наталья Витальевна Натрусова Nata-dim@mail.ru

Литературные данные о частоте возникновения метотрексат-ассоциированной нейротоксичности в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфопролиферативными заболеваниями значительно разнятся. Этиология очаговой неврологической симптоматики у педиатрических пациентов с гемобластомами при проведении полихимиотерапии может быть разнообразной: цереброваскулярная патология (артериальный ишемический инсульт, интракраниальное кровоизлияние, тромбоз венозных синусов или их сочетание), инсультотипическая мигрень после лучевой терапии (stroke-like migraine attacks after radiation therapy, SMART), синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), тромботическая микроангиопатия с вовлечением центральной нервной системы, токсическая лейкоэнцефалопатия, включая лейкоэнцефалопатию с инсультотипическим течением. Тактика врача-невролога во многом зависит от причин, вызвавших неврологический дефицит. Врачу необходимы знания не только клинической картины и особенностей течения основного заболевания, но и возможных осложнений, возникающих как вследствие самого заболевания, так и обусловленных проводимой терапией. Своевременная диагностика и корректная трактовка возникающих неврологических событий позволяют определить рациональную сопроводительную терапию. В статье приводятся истории болезни детей с острыми лимфобластными лейкозами и остро возникшим неврологическим дефицитом, с анализом их возможных причин.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с инсультотипическим течением, токсическая лейкоэнцефалопатия, нейротоксичность, лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Натрусова Н.В., Щедеркина И.О., Селиверстова Е.В., Тиганова О.А., Кондратчик К.Л. Лейкопатия с инсультотипическим течением у детей с острым лимфобластным лейкозом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):14–22.

Stroke-like leukopathy in children with acute lymphoblastic leukemia

N.V. Natrusova^{1,2}, I.O. Shchederkina¹, E.V. Seliverstova¹, O.A. Tiganova^{1,3}, K.L. Kondratchik^{1,3}

¹Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

There are considerable variations in the reported incidence methotrexate-induced neurotoxicity in children with malignancies. The etiology of acute neurological deficit in pediatric patients with malignancies during polychemotherapy can be diverse: cerebrovascular disease (arterial ischemic stroke, intracranial hemorrhage, venous sinus thrombosis, or their combination), stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART), posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), thrombotic microangiopathy, toxic leukoencephalopathy (include stroke-like leukoencephalopathy). The tactics of a neurologist largely depends on the reasons that caused the neurological deficit. The doctor needs knowledge not only of the clinical picture and the characteristics of the course of the underlying disease, but also of possible complications arising both as a result of the disease itself and due to the therapy being carried out. Timely diagnosis and correct interpretation of emerging neurological events make it possible to determine rational accompanying therapy. The article presents case histories of children with acute lymphoblastic leukemias and acute neurological deficits, with an analysis of their possible causes.

Key words: stroke-like leukoencephalopathy, toxic leukoencephalopathy, lymphoblastic leukemia, neurotoxicity, children

For citation: Natrusova N.V., Shchederkina I.O., Seliverstova E.V., Tiganova O.A., Kondratchik K.L. Stroke-like leukopathy in children with acute lymphoblastic leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):14–22.

Информация об авторах

Н.В. Натрусова: врач-невролог Морозовской ДГКБ ДЗМ и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

И.О. Щедеркина: к.м.н., врач-невролог, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: schederkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>

Е.В. Селиверстова: к.м.н., врач-рентгенолог Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

О.А. Тиганова: к.м.н., главный внештатный специалист-онколог ДЗМ, врач-гематолог-онколог Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>
К.Л. Кондратчик: к.м.н., руководитель Центра детской онкологии и гематологии, заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры онкологии, гематологии и иммунологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

Information about the authors

N.V. Natusova: Neurologist Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Neurologist N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

I.O. Schederkina: Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Head of the Center for the Treatment of Cerebrovascular Diseases in Children and Adolescents at the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: schederkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>

E.V. Seliverstova: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

O.A. Tiganova: Cand. of Sci. (Med.), Chief External Oncologist at the Department of Health in Moscow, Hematologist-oncologist Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor Department of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

K.L. Kondratchik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for Pediatric Oncology and Hematology, Head of the Department of Oncology and Hematology Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor Department of Oncology, Hematology and Immunology at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

Вклад авторов

Н.В. Натусова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

И.О. Щедеркина, Е.В. Селиверстова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

И.О. Щедеркина, О.А. Тиганова, К.Л. Кондратчик: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.V. Natusova: 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

I.O. Schederkina, E.V. Seliverstova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article

I.O. Schederkina, O.A. Tiganova, K.L. Kondratchik: selection of topics for publication, article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости у детей на 1-м месте находится острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), при котором 5-летняя выживаемость превышает 90 % [1, 2]. Развитие фармакологии и генной инженерии позволило достигнуть больших успехов в лечении злокачественных новообразований.

В клинической практике в последнее десятилетие помимо современных препаратов (моноклональные антитела, иммунотерапия) сохраняют свою значимость и базовые препараты, такие как метотрексат (MTX), винкристин, аспарагиназа, антрациклины.

MTX используется на всех этапах лечения — индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей терапии. Это цитостатический препарат из группы антиметаболитов, который тормозит синтез, репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и клеточный митоз. MTX является одним из базовых препаратов в лечении детей с ОЛЛ.

По данным литературы, частота неврологических событий у детей на фоне и после терапии высокими дозами метотрексата составляет от 1 до 4,5 % [3].

В настоящее время выделяются острая, подострая и хроническая токсичность MTX. Для острой нейротоксичности характерно развитие нарушения сознания, судорог или асептического менингита в течение 2–72 ч после введения высокодозного (HD) или

интратекального MTX. Подострая нейротоксичность развивается в сроки от 72 ч до 21 сут после парентерального или интратекального введения препарата с появлением симптомов энцефало- или миелопатии, включающих нарушение сознания, преходящий гемипарез, речевые нарушения, судороги и атаксию. Часто при описании данного клинико-радиологического симптомокомплекса используется определение «лейкопатия с инсультподобным течением».

Хроническая нейротоксичность может развиваться спустя месяцы (от 1 мес) или годы после терапии с использованием MTX (когнитивный дефицит, лейкоэнцефалопатия). Патогенез данного состояния в настоящее время изучается, предполагаются некроз и демиелинизация белого вещества, повреждение астроцитов и нейронов (аксональное повреждение). Обсуждается также влияние дополнительных факторов риска, утяжеляющих отдаленные последствия лечения MTX, к которым относятся краниальное облучение, низкий уровень витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в крови, а также возможное межлекарственное взаимодействие препаратов, применяемых при терапии основного заболевания и усиливающих токсичность MTX [4].

Приводим клинические наблюдения детей с подострой токсичностью MTX, проходивших лечение в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» на базе городского Центра детской гематологии и онкологии в 2017–2019 гг.

Клиническое наблюдение № 1

Девочка Х., в возрасте 4 лет установлен диагноз «ОЛЛ, L1–L2-вариант по FAB, B-II-иммунологический вариант, t(1;19)». Начата полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу ALL-MB-2015. Курс терапии индукции перенесла удовлетворительно, к 36-му дню достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Во время проведения I курса консолидации, на 3-и сутки после эндолумбального введения МТХ у пациентки на фоне видимого благополучия отмечалась остро возникшая неврологическая симптоматика в виде правостороннего гемипареза до 4 баллов, с полным восстановлением движений через 1,5 ч. Повышения артериального давления, предшествующих травм, аффективных эпизодов зафиксировано не было. Состояние расценено как транзиторная ишемическая атака. На 4-е сутки вновь возник правосторонний гемипарез до 3 баллов и моторная афазия, позднее присоединилась слабость в левой руке до 2–2,5 балла. Через 30 мин после появления очаговой неврологической симптоматики отмечены спонтанное восстановление движений в конечностях и нормализация речи. Схема медикаментозной терапии и ее соотношение с появлением неврологической симптоматики по дням болезни представлены на рис. 1.

После 2-го эпизода преходящего гемипареза выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) $b = 1000$ выявлены симметричные зоны повышенного МР-сигнала в белом веществе семиовальных центров с пониженным коэффициентом диффузии на измеряемом коэффициенте диффузии (ИКД) (рис. 2), что соответствует МР-критериям цитостатического отека.

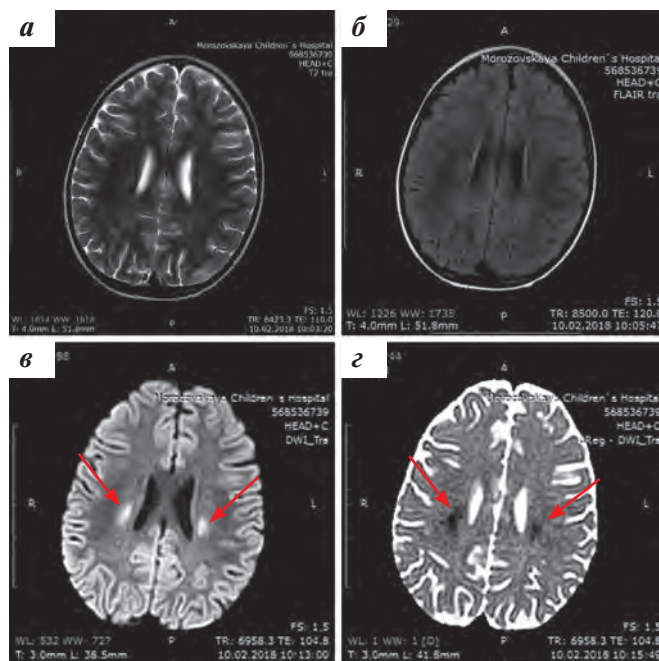


Рис. 2. МР-изображения головного мозга пациентки в аксиальной проекции в режимах T2 (а), FLAIR (б), ДВИ – $b = 1000$ (в) и соответствующий ИКД (г) от 10.02.2018 после 2-го эпизода гемипареза. В обеих полушариях большого мозга на уровне семиовальных центров определяются симметричные очаги цитостатических отеков (указаны стрелками) повышенного сигнала в режиме ДВИ с пониженным ИКД. Изменения не заметны в режимах T2 и FLAIR

Fig. 2. MRI patient's brain data in axial view in T2 (a), FLAIR (b) and DWI – $b = 1000$ (c) images with corresponding (apparent diffusion coefficient) ADC (d) from 10.02.2018 after the second episode of hemiparesis. A DWI images shows restricted diffusion in both centrum semiovale (indicated by arrows). Changes are not visible in T2/FLAIR sequences

Девочка Х., 4 года
Ds: ОЛЛ, B-II-иммунологический вариант, L1–L2-вариант по FAB, t(1;19)
Girl X., 4 years old
Ds: ALL, B-II-immunological variant, L1–L2-variant according to FAB, t(1;19)

Протокол ALL-MB-2015
Protocol ALL-MB-2015

09.02.2018 Правосторонний гемипарез, моторная афазия, парез левой руки – 30 мин
Right-sided hemiparesis, motor aphasia, paresis of the left hand – 30 min

08.02.2018 Правосторонний гемипарез
Right-sided hemiparesis

12.02.2018 Пароксизмальное состояние
Paroxysmal state

Индукция ремиссии
Induction of remission

08.11.2017

Консолидация I
Consolidation I

27.12.2017

17.01.2018

30.01.2018

26.02.2018

08.02.2018

Консолидация II
Consolidation II

Консолидация III
Consolidation III

Поддерживающая терапия
Supportive therapy

27.12.2017

6-MP

MTX

PEG-ASP

LP

10.01.18

6-MP

MTX

PEG-ASP

24.01.18

6-MP

MTX

PEG-ASP

06.02.18

6-MP

MTX

PEG-ASP

Реиндукция
Re-induction

DEXA

VCR № 2

LP

MTX № 6

L-asparaginase

LP № 3

Реиндукция
Re-induction

DEXA

VCR № 2

LP

Рис. 1. Соотнесение схем ПХТ и неврологической симптоматики девочки Х. LP – люмбальная пункция с введением МТХ, цитарабина (ARA-C), дексаметазона (DEXA); 6-MP – меркаптопурин; PEG-ASP – пегаспаргаза; VCR – винкристин; L-aspar – L-аспарагиназа

Fig. 1. Correlation of polychemotherapy schemes and neurological symptoms of girl X. LP – lumbar puncture with MTX, cytarabine (ARA-C), dexamethasone (DEXA); 6-MP – mercaptopurine; PEG-ASP – pegaspargase; VCR – vincristine; L-aspar – L-asparaginase

Учитывая преходящий характер гемипареза, проводилась дифференциальная диагностика с постприступным тоддовским парезом. На электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 09.02.2018 после 2-го эпизода гемипареза было зарегистрировано выраженное замедление основного ритма, при гипервентиляции низким индексом — эпилептиформная активность в левой височной области (рис. 3).

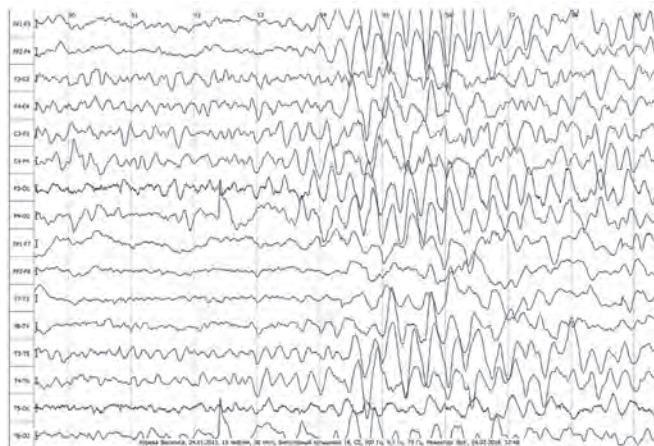


Рис. 3. ЭЭГ от 09.02.2018 после 2-го эпизода гемипареза: замедление основного ритма, при гипервентиляции низким индексом. Эпилептиформная активность в левой височной области

Fig. 3. Electroencephalography from 09.02.2018 after the second episode of hemiparesis. Epileptiform activity in left temporal lobe

Выявленные при ЭЭГ изменения расценены в рамках неспецифических изменений на фоне очагового поражения головного мозга, противосудорожная терапия не назначалась.

На 7-е сутки после эндолумбального введения МТХ возникло пароксизмальное состояние в виде «отсутствующего взгляда», слабости мышц правой половины лица, диффузной гипотонии, длительностью до 2 мин, купировалось самостоятельно. При контрольной ЭЭГ после пароксизма эпилептической активности не зарегистрировано (рис. 4).

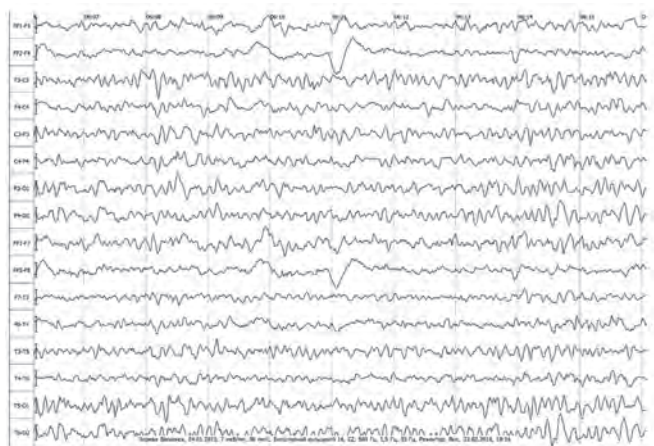


Рис. 4. ЭЭГ от 12.02.2018 после 3-го пароксизмального состояния: эпилептической активности не зарегистрировано

Fig. 4. Electroencephalography from 12.02.2018 after third paroxysmal episode: no epileptiform activity

С учетом проводимой терапии по поводу основного заболевания (ОЛЛ), клинических проявлений пароксизмальных состояний и особенностей МР-картины проводилась дифференциальная диагностика между острым нарушением мозгового кровообращения, токсической лейкоэнцефалопатией, синдромом задней обратимой энцефалопатии, постприступным тоддовским парезом. На основании клинической картины (преходящий гемипарез), временной взаимосвязи с проводимой терапией основного заболевания (дебют неврологической симптоматики на 3-и сутки после введения МТХ), а также после анализа полученных результатов обследования (симметричные участки цитотоксического отека в семиовальных центрах, отсутствие эпилептической активности по данным ЭЭГ), состояние было расценено как подострая токсическая (метотрексатовая) лейкоэнцефалопатия с инсультотипным течением.

Ребенку на 13 дней была прекращена ПХТ, проводилась нейротрофическая терапия (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин, холина альфосцерат) с введением фолиевой кислоты [5, 6].

По данным контрольной МРТ на 18-е сутки от предыдущего исследования отмечалась положительная динамика в виде регресса измененного сигнала от белого вещества семиовальных центров в режиме ДВИ (рис. 5), без выраженных изменений на стандартных МР-режимах.

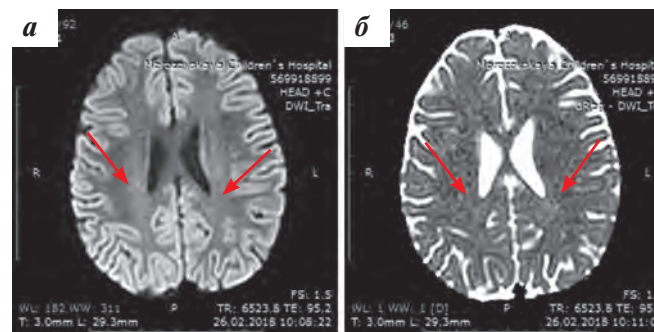


Рис. 5. МР-изображения головного мозга на 18-е сутки после эпизодов гемипареза в аксиальной проекции в режиме ДВИ — $b = 1000$ (а) и ИКД (б). Выявленные ранее изменения МР-сигнала в семиовальных центрах регрессировали

Fig. 5. MRI images of the brain in axial view in DWI — $b = 1000$ (a) with corresponding ADC (b) in 18 days after the episodes of hemiparesis. DWI images shows regression of diffusion restriction in both centrum semiovale

В неврологическом статусе сохранялись минимальные изменения в виде асимметрии сухожильных рефлексов, без снижения мышечной силы. Курс консолидации в рамках протокола ALL-MB-2015 был продолжен. Была достигнута клинико-гематологическая ремиссия основного заболевания, в неврологическом статусе — правосторонняя пирамидная недостаточность без отрицательной динамики. Химиотерапию переносит удовлетворительно, без признаков нейротоксичности.

При проведении контрольной МРТ через 3 мес от момента возникновения первого пароксизмального состояния сохраняются небольшие зоны повышенного МР-сигнала в режимах FLAIR и T2 в семиовальных центрах, в режиме ДВИ измененного МР-сигнала не визуализируется (рис. 6).

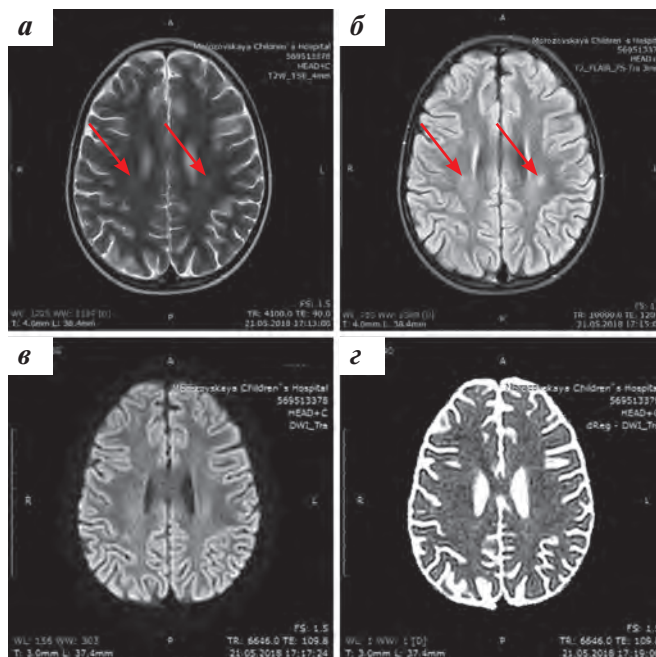


Рис. 6. МР-изображения головного мозга пациентки X. в аксиальной проекции в режимах T2 (а), FLAIR (б), ДВИ (в) с ИКД (г). В режимах T2 и FLAIR отмечаются слабо выраженные глиозные изменения в области семиовальных центров с 2 сторон (указаны стрелками). Изменения в режиме диффузии не заметны

Fig. 6. MRI patient's brain images in axial view in T2 (a), FLAIR (b) and DWI (в) images with corresponding ADC (г). In the T2 and FLAIR modes, weakly expressed gliosis changes are noted in the region of the centrum semiovale from 2 sides (indicated by arrows). Diffusion mode changes are not noticeable

При анализе полученных результатов обследования обращает на себя внимание отсутствие корреляции клинико-радиологических данных.

В анамнезе на протяжении 32 мес у ребенка не отмечалось повторных эпизодов гемипареза и другой очаговой неврологической симптоматики, эпилептической активности на ЭЭГ в динамике также не зарегистрировано.

Клиническое наблюдение № 2

Девочка С., в возрасте 5 лет установлен диагноз «ОЛЛ, В-II/В-III-иммунологический вариант с коэкспрессией CD33». Начата ПХТ по протоколу ALL-MB-2015 для пациентов группы D1. Терапию индукции перенесла удовлетворительно, достигнута клинико-гематологическая ремиссия. На этапе консолидации I на фоне введения L-аспарагиназы развилась генерализованная кожная аллергическая реакция. Консолидация II проводилась с применением HD MTX. Первое введение HD MTX пациентка перенесла удовлетворительно, однако при лабораторном контроле зафиксировано замедление клиренса MTX. На 11-й день после 2-го введения HD MTX у ребенка возникло пароксизмальное состояние в виде монопареза в правой руке до 3 баллов, снижения уровня сознания, нарушения речи, оральных автоматизмов с фиксацией взора и последующим сном. На 12-й день терапии отмечались преходящие речевые нарушения. На 13-й день после введения HD MTX — правосторонний гемипарез 3,5–4 балла, речевые нарушения в виде дизартрии, состояние купировалось самостоятельно в течение 1,5–2 ч (рис. 7). На ЭЭГ эпилептической активности не зарегистрировано.

Девочка С., 5 лет
Ds: ОЛЛ, L1–L2-вариант по FAB, В-II/В-III-иммунологический вариант с коэкспрессией CD33, поражение центральной нервной системы (ЦНС) 2
Girl C., 5 years old
Ds: ALL, L1–L2-variant according to FAB, B-II/B-III-immunological variant with co-expression of CD33, lesion of the central nervous system (CNS) 2

Протокол ALL-MB-2015
Protocol ALL-MB-2015

09.04.2019 Правосторонний гемипарез, моторная афазия, парез левой руки – 1,5 ч
Right-sided hemiparesis, motor aphasia, paresis of the left hand – 1,5 hour

05.04.2019 Правосторонний гемипарез, нарушение речи, оральные автоматизмы → сон
Right-sided hemiparesis, speech impairment, oral automatism → sleep

06.04.2019
Нарушение речи, слюнотечение
Speech impairment, salivation

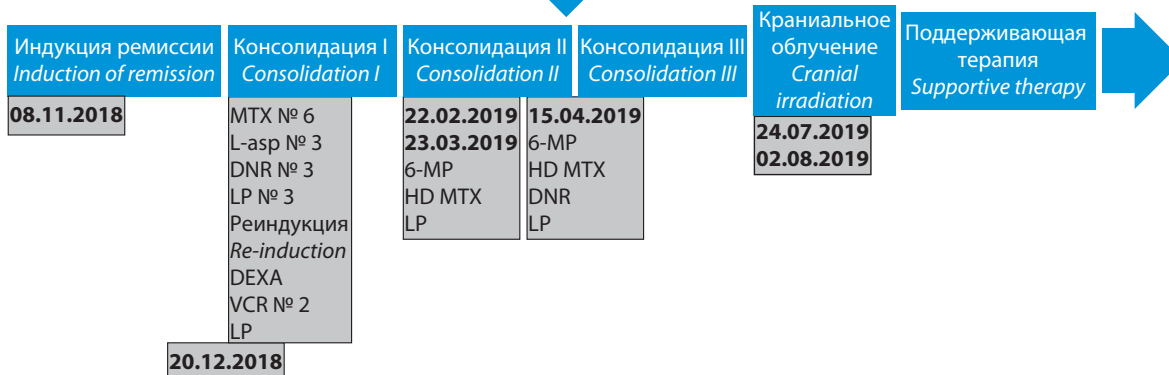


Рис. 7. Соотнесение схем ПХТ и неврологической симптоматики девочки С. DNR — даунорубин

Fig. 7. Correlation of polychemotherapy schemes and neurological symptoms of girl C. DNR — daunorubicin

Ребенку на 13-е сутки после HD MTX выполнена МРТ головного мозга, в семиовальных центрах с 2 сторон, больше слева, выявлены зоны измененного МР-сигнала (повышен в режиме ДВИ – $b = 1000$, с пониженным коэффициентом диффузии на ИКД), данных за сосудистую патологию не получено (рис. 8).

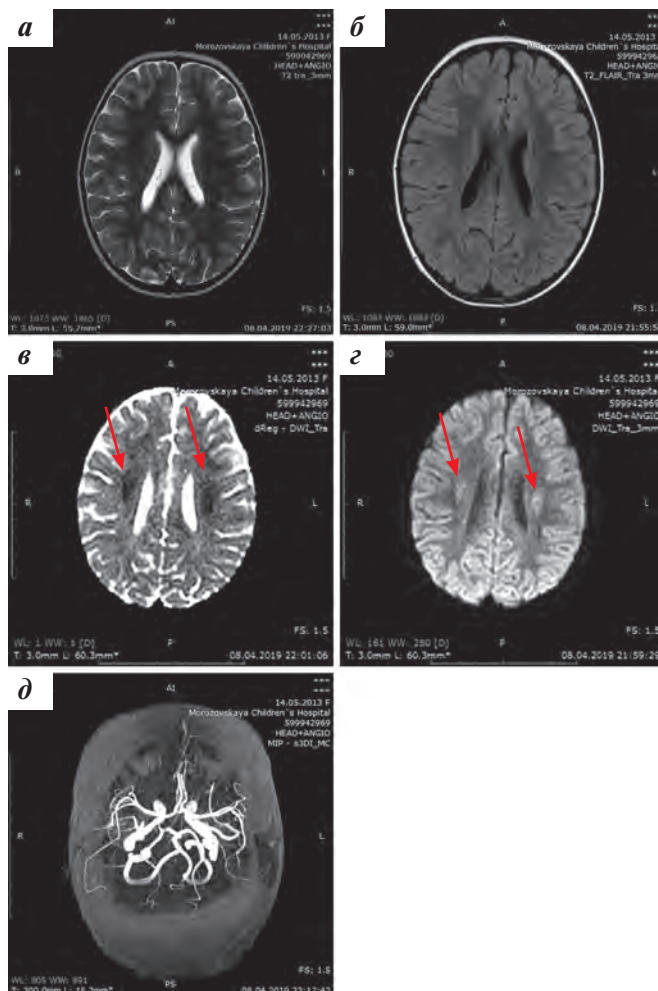


Рис. 8. МРТ головного мозга от 08.04.2019 на 13-е сутки после введения HD MTX: в аксиальной проекции в режимах T2 (а), FLAIR (б) и ДВИ – $b = 1000$ (в), с ангиографией с соответствующим ИКД (г) и TOF 3D (д). МР-признаки цитотоксического отека в семиовальных центрах с 2 сторон (указаны стрелками). При ангиографии в режиме TOF 3D данных за артериальный тромбоз не получено

Fig. 8. MRI of the brain from 04.08.2019 on the 13th day after the introduction of HD MTX: in the axial projection in the modes T2 (a), FLAIR (б) and DWI – $b = 1000$ (в), with angiography with corresponding ADC (г) and TOF 3D (д). DWI shows signs of cytotoxic edema in semioval centers from 2 sides (indicated by arrows). No data for arterial thrombosis was obtained with angiography in TOF 3D mode

С учетом клинической картины в виде преходящего гемипареза у ребенка, временной взаимосвязи с проводимой терапией основного заболевания (дебют неврологической симптоматики на 11-е сутки после введения HD MTX), а также после анализа полученных результатов обследования (симметричные участки цитотоксического отека в семиовальных центрах) состояние девочки было расценено как подострая токсическая (метотрексатозная) лейкоэнцефалопатия с инсультноподобным течением. ПХТ была прервана на 10 дней. По резуль-

татам анализа крови уровни витамина B_{12} и фолиевой кислоты в пределах нормы, ввиду чего проводились только нейротрофическая (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин) и инфузионная терапия с учетом физиологических потребностей. При контрольной МРТ головного мозга на 21-й день от предыдущего исследования выявленные изменения регрессировали (рис. 9).

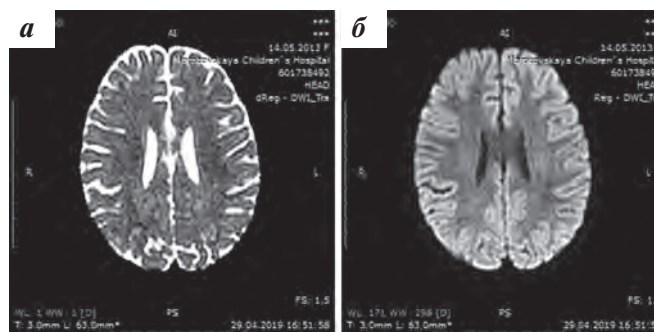


Рис. 9. МРТ головного мозга от 29.04.2019 в аксиальной проекции в режиме ДВИ – $b = 1000$ (а) с соответствующим ИКД (б) на 21-е сутки от предыдущего исследования: регресс ранее выявленных изменений в семиовальных центрах

Fig. 9. MRI of the brain from 29.04.2019 in axial projection in DWI – $b = 1000$ (a) with corresponding ADC (б) on the 21st day from the previous study: regression of previously identified changes in both centrum semiovale

В неврологическом статусе очаговой симптоматики за период наблюдения не отмечалось. Продолжена ПХТ в рамках протокола. На МР-томограммах через 2 мес от дебюта неврологической симптоматики отмечено симметричное повышение МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR от перивентрикулярного белого вещества без вовлечения подкорковых структур. Описанные изменения являются характерными для хронической токсической метотрексатозной лейкоэнцефалопатии (рис. 10).

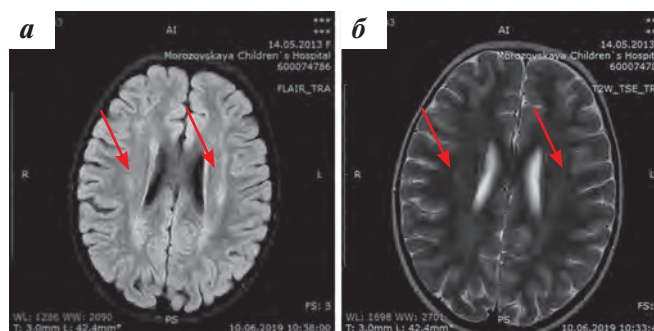


Рис. 10. МРТ головного мозга от 10.06.2019, выполненная через 2 мес от дебюта очаговой неврологической симптоматики: в режимах FLAIR (а) и T2 (б) наблюдаются симметричные гиперинтенсивные очаги в белом веществе обоих семиовальных центров (указаны стрелками)

Fig. 10. MRI brain images from 10.06.2019, after 2 months of the onset of neurological symptoms: in axial view in FLAIR (a) and T2 (б) symmetrical hyperintense foci in white matter of both centrum semiovale (indicated by arrows)

Нарастания очаговой неврологической симптоматики не фиксировалось. Продолжена терапия в рамках протокола ALL-MB-2015. С 24.07.2019 по 02.08.2019 проведено краниальное облучение в суммарной очаговой

дозе 12 Гр. Через 2 мес после лучевой терапии отмечено нарастание общемозговой симптоматики в виде сонливости, слабости, а также фебрильная лихорадка без очагов инфекции. По результатам проведенного комплексного обследования, а также с учетом анамнеза состояние расценено как постлучевая энцефалопатия. По данным МРТ головного мозга в динамике за 3 мес отмечено нарастание токсической лейкоэнцефалопатии (рис. 11).

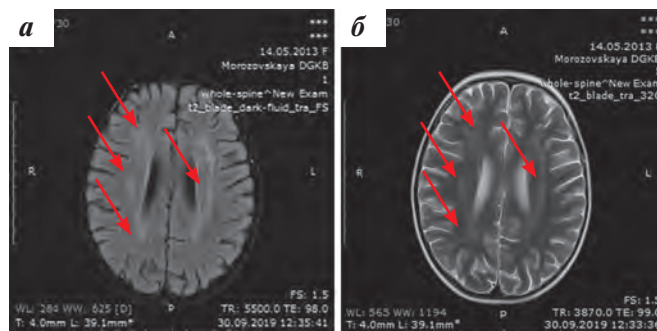


Рис. 11. МРТ головного мозга от 30.09.2019. В динамике за 3 мес в режимах FLAIR (а) и T2 (б) наблюдается нарастание токсической лейкоэнцефалопатии. Увеличение вовлечения белого вещества полушарий большого мозга (указано стрелками)

Fig. 11. MRI of the brain from 30.09.2019. An increase in toxic leukoencephalopathy is observed over 3 months in the FLAIR (a) and T2 (b) modes. Increased white matter involvement of the cerebral hemispheres (indicated by arrows)

Ребенку проводилась нейротрофическая и противоотечная терапия (пираретам, ацетазоламид, дексаметазон), на фоне которых в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде регресса общемозговой симптоматики. Клинико-гематологическая ремиссия сохраняется, пациентка продолжает терапию в рамках протокола.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика поражений ЦНС у детей с тяжелой соматической патологией (включая пациентов с гемобластомами) представляет собой сложную задачу. Остро возникшая неврологическая симптоматика у таких больных обуславливает необходимость проведения широкого дифференциально-диагностического поиска, охватывающего и цереброваскулярную патологию (артериальный ишемический инсульт, интракраниальное кровоизлияние, тромбоз венозных синусов или их сочетание), инсультподобную мигрень после лучевой терапии (SMART), синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), тромботическую микроангиопатию с вовлечением ЦНС, токсическую лейкоэнцефалопатию, включая лейкоэнцефалопатию с инсультподобным течением [7, 8]. Данные состояния могут быть связаны как с основным заболеванием, так и с осложнениями на фоне проводимой терапии и присоединившейся инфекции.

Важно учитывать инициальный статус ЦНС до начала специфической противоопухолевой терапии, возраст ребенка, возможные нежелательные эффекты

лекарственных средств, а также их межлекарственное взаимодействие. Инициальный неврологический статус у детей с ОЛЛ часто остается без должного внимания ввиду тяжести соматического состояния, которое определяется основным заболеванием. Проведение нейровизуализации до начала специального лечения также бывает невозможно по тяжести состояния пациента, а также из-за необходимости как можно более раннего начала терапии.

Один из вариантов нейротоксичности — лейкопатия с инсультподобным течением — вариант подострой МТХ-ассоциированной токсической лейкопатии.

Противолейкозное действие МТХ основано на ингибировании дигидрофолатредуктазы, что снижает количество тетрагидрофолата (ТНФ), который, в свою очередь, используется для синтеза ДНК, дефицит которой приводит к гибели клеток. Восстановление ТНФ в результате его метаболизма приводит также к уменьшению синтеза метионина из гомоцистеина. Метионин затем превращается в S-аденозил метионин, метил-донор, который играет ключевую роль в образовании миелиновых оболочек. Производные же гомоцистеина являются эксайтотоксичными и приводят к повреждению эндотелия сосудов и развитию инсультов. Гомоцистеинемия также вызывает повышение эндогенных агонистов NMDA-рецепторов (гомоцистеиновая кислота, цистеин-сульфиновая кислота) и усиливает глутаматергическое возбуждение в головном мозге [6, 9].

Таким образом, с учетом биохимического действия МТХ пациентам с гемобластомами может быть показано определение в крови уровней витамина B₁₂, фолиевой кислоты, а также гомоцистеина, нивелирование дефицита которых, вероятно, позволит уменьшить токсическое действие МТХ (с учетом механизма действия данного препарата) [10].

В приведенных нами наблюдениях для подострой метотрексатовой нейротоксичности четкой корреляции клинико-радиологических симптомов и снижения уровня цианкобаламина и фолиевой кислоты отмечено не было. Вероятна роль биохимических и метаболических особенностей у каждого человека, что объясняет относительно хорошую переносимость терапии МТХ одними пациентами и развитие токсических проявлений у других. Ведется поиск вероятных генетических маркеров гиперчувствительности к МТХ, таких как *TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1* и *ASTN2*, а также исследуется полиморфизм *MTHFR* [5, 11].

В настоящее время роль указанных генов изучается. Пациентам в представленных нами клинических наблюдениях исследование генов данной панели не проводилось ввиду отсутствия их доказанной клинической значимости.

Ведущую роль в выборе терапевтической тактики основного заболевания играет клиническая эффективность лечения ОЛЛ и переносимость препаратов.

Хотелось бы подчеркнуть важность инициальной оценки неврологического статуса и проведения нейровизуализации у пациентов с ОЛЛ для оценки

рисков развития поражения ЦНС на фоне основного заболевания и его терапии. Стоит отметить, при уточнении анамнеза было выяснено, что пациентка С. в неонатальном периоде перенесла менингит. Вероятно, предшествующее поражение ЦНС сыграло определенную роль в развитии метотрексатовой нейротоксичности у ребенка, а краниальное облучение является дополнительным фактором риска лейкоэнцефалопатии [12].

С учетом высокой эффективности проводимой современной терапии важным становится вопрос о качестве жизни пациентов после завершения лечения, что приобретает еще большую актуальность в педиатрической популяции.

Отдаленные последствия проводимой программной терапии у детей с ОЛЛ – проблема, издавна интересующая исследователей. Так, например, по результатам катамнестического наблюдения 301 пациента с ОЛЛ клиники Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США) авторы пришли к выводу, что эпизод острой лейкоэнцефалопатии во время химиотерапевтического лечения коррелирует с более высоким риском нейроповеденческих проблем и МР-признаками поражения белого вещества лобных отделов головного мозга. Высказывается гипотеза, что состояние больных становится клинически значимым при более обширных повреждениях белого вещества, однако нейрокогнитивные нарушения определяются раньше при поражениях, верифицируемых только при функциональной и диффузной тензорной МРТ [13].

Персонализированный подход к выбору терапевтической стратегии с учетом анамнестических данных, оценки инициального статуса ЦНС, а также

генетических особенностей позволит снизить риски нейротоксических проявлений у пациентов. Важную роль играет своевременная верификация генеза возникших неврологических нарушений для определения оптимальной тактики сопроводительной терапии и решения вопроса о необходимости и сроках перерыва в проведении ПХТ, так как прогрессирование основного заболевания является жизнеугрожающим состоянием. Ранняя и оптимальная коррекция нарушенных функций ЦНС необходима для сохранения тайминга в рамках протоколов лечения, что является важным условием эффективности терапии онкологических заболеваний.

Заключение

Лечение пациентов с гемобластомами представляет собой сложную междисциплинарную задачу. Необходимы знания не только клинической картины и особенностей течения основного заболевания, но и возможных осложнений, возникающих как вследствие самого заболевания, так и обусловленных проводимой терапией. Своевременная диагностика и корректная трактовка возникающих неврологических событий позволят определить необходимость изменения режима терапии (перерыв в введении химиопрепаратов), рациональную сопроводительную неврологическую поддержку. Важность адекватной терапевтической тактики определяется необходимостью сохранения тайминга в рамках программного лечения онкологических заболеваний. Возможно, ранний регресс очаговых изменений головного мозга и неврологического дефицита является фактором уменьшения отдаленных последствий со стороны ЦНС, что особенно важно в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Inaba H., Pui C.H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38(4):595–610. doi: 10.1007/s10555-019-09834-0.
2. Navarrete-Meneses M.D.P., Pérez-Vera P. Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda [Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia]. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017;74(4):243–64. doi: 10.1016/j.bmhmx.2017.02.005.
3. Ayalon I., Friedman S., Binenbaum Y., Oppenheimer N., Shiran S., Grisaru-Soen G., Uliel-Sibony S., Glatstein M., Kaplan J.M., Sadot E. A Case of Methotrexate Neurotoxicity Presented as Status Epilepticus, Encephalopathy, and High Fever. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619862311. doi: 10.1177/2324709619862311.
4. Vezmar S., Becker A., Bode U., Jaehde U. Biochemical and Clinical Aspects of Methotrexate Neurotoxicity. *Chemotherapy* 2003;49:92–104. doi: 10.1159/000069773.
5. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C., Krull K.R., Inaba H., Rubnitz J.E., Metzger M.L., Howard S.C., Ribeiro R.C., Cheng C., Reddick W.E., Jeha S., Sandlund J.T., Evans W.E., Pui C.H., Relling M.V. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949–59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.
6. Forster V.J., van Delft F.W., Baird S.F., Mair S., Skinner R., Halsey Ch. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:1093–6. doi: 10.1007/s00280-016-3153-0.
7. Pape L., Hartmann H., Bange F.C., Suerbaum S., Bueltmann E., Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000. doi: 10.1097/MD.0000000000001000.
8. Singh A.K., Tantiwongkosi B., Moise A.M., Altmeyer W.B. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Case report and review of the literature. *Neuroradiol J* 2017;30(6):568–73. doi: 10.1177/1971400917690009.
9. Flott-Rahmel B., Schürmann M., Schluff P., Fingerhut R., Musshoff U., Fowler B., Ullrich K. Homocysteic and homocysteine sulphonic acid exhibit excitotoxicity in organotypic cultures from rat brain. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 2:S112–7. doi: 10.1007/pl00014291.
10. Pope S., Artuch R., Heales S., Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2019;42(4):655–72. doi: 10.1002/jimd.12092.
11. Campbell J.M., Bateman E., Stephenson M.D., Bowen J.M., Keefe D.M., Peters M.D. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(1):27–39. doi: 10.1007/s00280-016-3043-5.
12. Rubinstein L.J., Herman M.M., Long T.F., Wilbur J.R. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975;35(2):291–305. doi: 10.1002/1097-0142(197502)35:2<291::aid-cnrcr2820350202>3.0.co;2-v.
13. Cheung Y.T., Sabin N.D., Reddick W.E., Bhojwani D., Liu W., Brinkman T.M., Glass J.O., Hwang S.N., Srivastava D., Pui C.H., Robison L.L., Hudson M.M., Krull K.R. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e456–66. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30110-7.

Статья поступила в редакцию: 11.12.2020. Принята в печать: 09.02.2021.

Article was received by the editorial staff: 11.12.2020. Accepted for publication: 09.02.2021.

Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями

А.В. Мезенцева¹, Л.В. Ольхова¹, Е.Б. Мачнева¹, В.В. Константинова¹, А.Е. Буря¹, Ю.А. Николаева¹,
О.А. Филина¹, Б.Б. Пурбуева¹, О.С. Финк¹, М.М. Антошин¹, Т.З. Алиев², А.В. Мартыненко¹,
Е.А. Пристанкова¹, Н.В. Сидорова², К.И. Киргизов², Е.В. Скоробогатова¹

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

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

Контактные данные: Анастасия Владимировна Мезенцева mezentseva_a_v@mail.ru

Актуальность. Инфекционно-септические осложнения, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, являются одной из актуальных проблем при лечении пациентов после курсов полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в связи с высокими риском фульминантного течения на фоне аплазии кроветворения и летальностью. Одной из стратегий противомикробного лечения стало системное использование 0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксидина) в комплексной антибактериальной терапии пациентов с тяжелыми инфекционно-септическими осложнениями. Препарат обладает бактерицидным типом действия, широким спектром антибактериальной активности. Опыт, накопленный во взрослой клинической практике, продемонстрировал эффективность диоксидина в терапии наиболее тяжелых форм аэробной и анаэробной инфекций, строгое соблюдение дозового режима и техники инъекционного введения позволило избежать возникновения побочных реакций. Данные о внутривенном применении диоксидина у детей в научной литературе представлены ограниченным числом сообщений.

Цель исследования — продемонстрировать эффективность системного применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида (0,5 % раствор диоксидина) у детей с прогрессирующими на фоне аплазии кроветворения инфекционными осложнениями, вызванными полирезистентными возбудителями — *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 16 пациентов с верифицированной грамотрицательной инфекцией, которым был назначен 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида в составе комбинированной противомикробной терапии. Медиана возраста пациентов составила 5 лет (6 месяцев — 16 лет), из них: мальчиков — 11 (69 %), девочек — 5 (31 %). У всех детей, включенных в исследование, отмечалось развитие инфекционно-септических осложнений на фоне аплазии кроветворения, индуцированной ПХТ, назначенной в соответствии с протоколами терапии основного заболевания: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность ($n = 2$), идиопатическая апластическая анемия ($n = 3$), солидная опухоль ($n = 2$), острый миелобластный лейкоз ($n = 7$), острый лимфобластный лейкоз ($n = 2$). Одним из основных критериев включения в исследование было наличие по меньшей мере одного очага с верифицированной грамотрицательной инфекцией (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*): бактериемия ($n = 11$), поражение слизистой оболочки полости рта ($n = 6$), язвенно-некротические изменения промежности ($n = 4$), энтероколит ($n = 6$), инфекционно-септические отсевы в мышцах и подкожно-жировой клетчатке ($n = 6$), плевропневмония ($n = 4$), абсцессы и воспалительные инфильтраты в печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, лимфатических узлах ($n = 1$), инфекция мягких тканей в области вентрикулоперитонеального шунта с распространением в ликворное пространство и воспалительными изменениями мозговых оболочек ($n = 1$).

Всем пациентам 0,5 % раствор диоксидина назначался инъекционно по витальным показаниям в связи с лабораторно подтвержденной резистентностью возбудителей или клинической прогрессией инфекционного процесса на фоне комбинированной антибактериальной терапии.

Обсуждение. У всех 16 пациентов отмечено полное купирование фульминантно развивающихся инфекционно-септических процессов, обусловленных полирезистентными микроорганизмами на фоне терапии гидроксиметилхиноксалиндиоксидом. Эрадикация возбудителя по данным микробиологического исследования подтверждена практически у всех наблюдаемых больных, эффективность данного препарата сохранилась на протяжении всего периода лечения, развития резистентности микроорганизмов не отмечалось. Строгое соблюдение режима дозирования и правил инфузионного введения гидроксиметилхиноксалиндиоксида позволило достичь у всех детей полного разрешения инфекционного процесса при отсутствии побочных реакций.

Заключение. На основании представленного опыта у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста 0,5% раствор диоксидина можно рассматривать как необходимый препарат резерва для лечения наиболее тяжелых форм инфекций различной локализации, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов.

Ключевые слова: сепсис, гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, дети

Для цитирования: Мезенцева А.В., Ольхова Л.В., Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Буря А.Е., Николаева Ю.А., Филина О.А., Пурбуева Б.Б., Финк О.С., Антошин М.М., Алиев Т.З., Мартыненко А.В., Пристанкова Е.А., Сидорова Н.В., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):23–34.

Successful use of hydroxymethylquinoxaline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents

A.V. Mezentseva¹, L.V. Olkhova¹, E.B. Machneva¹, V.V. Konstantinova¹, A.E. Burya¹, Yu.A. Nikolaeva¹, O.A. Filina¹, B.B. Purbueva¹, O.S. Fink¹, M.M. Antoshin¹, T.Z. Aliev², A.V. Martynenkova¹, E.A. Pristanskova¹, N.V. Sidorova², K.I. Kirgizov², E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. Infectious septic complications caused by polyresistant gram-negative micro-organisms are a pressing issue in the treatment of patients after polychemotherapy (PCT) and hematopoietic stem cell transplantation at the high risk of the fulminant current and high lethality against the background of hematopoiesis aplasia. One of the therapeutic strategies of antimicrobial treatment is the systematic use of 0.5 % hydroxymethylquinoxaline dioxide (dioxidine) solution in the complex antibacterial therapy of patients with severe infectious-septic complications. The preparation has a bactericidal type of action, a wide spectrum of antibacterial activity. Experience in adult clinical practice has demonstrated the effectiveness of dioxidine in the treatment of the most severe forms of aerobic and anaerobic infection. Strict dose enforcement and injection technique to avoid the appearance of side effects. Data on the intravenous use of dioxin in children are presented in a limited number of scientific literature.

The aim of the study was to demonstrate the efficacy of systemic use of hydroxymethylquinoxaline dioxide (0.5 % dioxidine solution) in children with infectious complications progressing against the background of aplasia of hematopoiesis caused by multidrug-resistant pathogens *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Materials and methods. 16 patients with a verified gram-negative infection were prescribed 0.5 % hydroxymethylquinoxaline dioxide solution as part of a combination antimicrobial therapy were included in the retrospective study. The median age of patients was 5 years (6 months – 16 years), 11 (69 %) were boys and 5 (31 %) girls.

All children included in the study has infectious-septic complications at the PCT-induced hematopoietic aplasia, obtained according to the protocols of the main disease: severe combined immune deficiency (n = 2), idiopathic aplastic anaemia (n = 3), solid tumor (n = 2), acute myeloblastic leukemia (n = 7), acute lymphoblastic leukemia (n = 2). The main criterion for adding to the study was the existence at the least one site with a verified gram-negative infection (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*): bacteremia (n = 11), oral mucosa (n = 6), ulcerative necrotic damage of perineum (n = 6), enterocolite (n = 6), infection-septic compartments in the subcutaneous fat (n = 4), pleuropneumonia (n = 4), abscesses and inflammatory infiltration of the liver, spleen, pancreas, kidneys, lymph nodes (n = 1), infection of soft tissues in the area of the ventricular bypass with inflammatory changes of the brain membranes (n = 1).

All patients received 0.5 % of the solution of dioxin by injection according of vital importance, as they had pathogens with confirmed laboratory resistance or clinical progression of the infectious process against the background of combined antibacterial therapy.

Discussion. There is a complete control of fulminant developing infectious-septic processes caused by polyresistant micro-organisms against the background of hydroxymethylquinoxaline dioxide therapy in all 16 patients. The eradication of the pathogen, according to the microbiological study, has been confirmed in almost all observed patients, the efficacy of the drug has been preserved throughout the period of treatment, and the resistance of micro-organisms has not been observed. Strict adherence to the dosing and infusion technique of hydroxymethylquinoxaline dioxide has helped to achieve the full resolution of the infection process in all children without side-effects.

Conclusion. On the basis of the experience presented, in immunocompetent patients of young age, 0.5 % dioxidine solution can be used as a necessary reserve preparation for the treatment of the most severe forms of infections of different localization, caused by polyresistant strains of gram-negative micro-organisms.

Key words: sepsis, hydroxymethylquinoxaline dioxide (dioxidine), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, children

For citation: Mezentseva A.V., Olkhova L.V., Machneva E.B., Konstantinova V.V., Burya A.E., Nikolaeva Yu.A., Filina O.A., Purbueva B.B., Fink O.S., Antoshin M.M., Aliev T.Z., Martynenkova A.V., Pristanskova E.A., Sidorova N.V., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Successful use of hydroxymethylquinoxaline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):23–34.

Информация об авторах

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

Л.В. Ольхова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rytkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
В.В. Константинова: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
А.Е. Буря: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
Ю.А. Николаева: врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7034-1730>
О.А. Филина: к.м.н., врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
Б.Б. Пурбуева: к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bazarma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3698-4462>
О.С. Финк: врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fink.olesia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1336-9379>
М.М. Антошин: врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9151201171@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>
Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>
А.В. Мартыненко: биолог лаборатории клинической бактериологии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: aliyamartyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9047-6595>
Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: eprist82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Information about the authors

A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
L.V. Olkhova: Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>
E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
Yu.A. Nikolaeva: Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7034-1730>
O.A. Filina: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
B.B. Purbueva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bazarma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3698-4462>
O.S. Fink: Hematologist Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: fink.olesia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1336-9379>
M.M. Antoshin: Hematologist Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9151201171@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>
T.Z. Aliyev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>
A.V. Martynenko: Biologist Laboratory of Clinical Bacteriology at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: aliyamartyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9047-6595>
E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: eprist82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Вклад авторов

А.В. Мезенцева: разработка дизайна статьи, сбор материала, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме
Л.В. Ольхова, Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, анализ научной работы и критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания
В.В. Константинова, А.Е. Буря, Ю.А. Николаева, О.А. Филина, Б.Б. Пурбуева, О.С. Финк, М.М. Антошин, Т.З. Алиев, Е.А. Пристанкова, Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов: регистрация, сбор материала, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами, анализ и интерпретация научного материала, написание текста статьи
А.В. Мартыненко: анализ и интерпретация научного материала, предоставление данных лабораторных методов диагностики, написание текста статьи

Authors' contributions

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

L.V. Olkhova, E.B. Machneva, E.V. Skorobogatova: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article, analysis of scientific work and its critical assessment with adjustments and valuable intellectual content

V.V. Konstantinova, A.E. Burya, Yu.A. Nikolaeva, O.A. Filina, B.B. Purbueva, O.S. Fink, M.M. Antoshin, T.Z. Aliev, E.A. Pristanskova, N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov: registration, material collection, processing and provision of patient monitoring data, analysis and interpretation of scientific material, writing the text of the article

A.V. Martynenkova: analysis and interpretation of scientific material, provision of laboratory diagnostic data, writing the text 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

Современные программы цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволили добиться существенного прогресса в лечении большого числа редких и тяжелых заболеваний, в частности острых лейкозов, врожденных иммунодефицитов, синдромов костно-мозговой недостаточности и др. Наряду с успехами химиотерапии у данной категории больных увеличился риск тяжелых инфекционных осложнений, частота которых порой может достигать 80–90 %. Высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) приводит к нарушению работы гуморальных и клеточных противоинфекционных механизмов, а также к физическому повреждению защитных барьеров кожи и слизистых. Основными факторами, определяющими риск развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений, являются степень и длительность нейтропении. Снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов приводит к инвазии бактериальных и грибковых возбудителей, беспрепятственному созданию локального очага в стерильных средах организма с последующей быстрой генерализацией инфекционного процесса вплоть до возникновения фульминантного сепсиса. В подобных ситуациях при отсутствии эффективного лечения летальный исход практически неизбежен. Основным источником бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией является эндогенная микробиота желудочно-кишечного тракта, а именно грамотрицательные бактерии. Распространение грамположительных микроорганизмов фиксируется реже, путь инфицирования в основном экзогенный, в том числе через центральный венозный катетер. Длительная госпитализация пациентов гематологического профиля приводит к тому, что возбудители, как правило, являются нозокомиальными, обладающими высоким уровнем полирезистентности к антибактериальным препаратам. Прогрессивно сужающийся арсенал антибактериальных средств, используемых в терапии резистентных инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, обусловил рост интереса к препаратам, имевшим широкое применение в недалеком прошлом, но практически оставленным без внимания в связи с появлением новых противомикробных средств. В нашем Центре одной из успешных терапевтических стратегий стало включение

0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксилина) в противомикробную терапию тяжелых инфекционно-септических осложнений, ассоциированных с грамотрицательной флорой у пациентов с индуцированным агранулоцитозом.

Препарат диоксидин (химическая формула — $C_{10}H_{10}N_2O_4$) является отечественным синтетическим препаратом, производным ди-N-окиси хиноксалина, обладающим антибактериальной и антипротозойной активностью, характеризуется повышенной способностью к поляризации и окислительно-восстановительным реакциям [1]. Во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (в настоящее время — Центр по химии лекарственных средств (ЦХЛС ВНИХФИ), Москва) коллективом авторов под руководством А.С. Елиной в 1972 г. были синтезированы 2 производных ди-N-окиси хиноксалина, одним из которых являлся диоксидин. Второй препарат — хиноксидин — является лекарственной формой диоксилина для приема внутрь. Препарат разрешен в клинической практике с 1976 г., в настоящее время производится исключительно на территории Российской Федерации, регистрационный номер: Р N000806/01, форма выпуска — водный раствор для внутривенного и внутримышечного введения, а также различные формы для наружного применения [1, 2].

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид — химиотерапевтический препарат, характеризующийся бактерицидным типом действия с широким спектром антибактериальной активности, наиболее эффективен в отношении анаэробных бактерий. Экспериментально доказана его активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов и грамположительных аэробных бактерий. Существуют литературные данные о его активности в отношении микобактерий, некоторых вирусов, грибов. Перекрестная резистентность с другими противомикробными агентами не зафиксирована. Уникальной особенностью гидроксиметилхиноксалиндиоксида является его повышенная активность в анаэробных условиях, что характерно для всех производных хиноксалина и не описано у других классов противомикробных веществ. Данный феномен объясняется молекулярной структурой препарата, содержащей в своем составе нитрогруппу, нейтрализующую активность облигатно-анаэробных бактерий.

Механизм бактерицидного действия гидроксиметилхиноксалиндиоксида обусловлен повреждением микробной клетки за счет активации свободнорадикальных процессов, индуцирующих образование активных форм кислорода, опосредующих нарушение биосинтеза ДНК с глубоким повреждением структуры нуклеоида. Примечательно, что процесс запускается при субингибирующих концентрациях препарата в тканях [2–4]. Способность к поляризации и склонность к окислительно-восстановительным реакциям, по всей видимости, обуславливает не только особенности антимикробной активности, но и ряд других биологических свойств, в том числе токсикологических и мутагенных, механизмы которых связаны с ингибированием биосинтеза ДНК [5, 6]. Принимая во внимание мутагенное действие гидроксиметилхиноксалиндиоксида и ряд токсикологических свойств, препарат не рекомендован для применения у беременных и при грудном вскармливании.

Несмотря на то, что гидроксиметилхиноксалиндиоксид не был официально разрешен для применения в детской практике в связи с потенциальным токсическим действием, продемонстрированным на млекопитающих, ранее неоднократно предпринимались попытки по жизненным показаниям использовать препарат у детей, в том числе раннего возраста, однако анализировать данный опыт крайне затруднительно, так как отсутствуют подробные развернутые публикации и соответствующие контролируемые исследования [3].

Цель исследования — продемонстрировать эффективность системного применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида (0,5 % раствор диоксида) у детей с прогрессирующими на фоне аплазии кроветворения инфекционными осложнениями, вызванными полирезистентными возбудителями — *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Материалы и методы

В ретроспективное описательное исследование были включены 16 пациентов, получавших терапию в период с ноября 2018 г. по ноябрь 2020 г. на базе отделений трансплантации костного мозга и гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также детского отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основным критерием включения пациентов в исследование являлось назначение 0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида в составе комбинированной антибактериальной терапии в случае верифицированной грамотрицательной инфекции. Медиана возраста пациентов составила 5 лет (6 месяцев — 16 лет), из них мальчиков — 11 (69 %), девочек — 5 (31 %). По нозологиям больные распределялись следующим образом: 2 (12,5 %) пациента

с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, 3 (19 %) с идиопатической апластической анемией, 2 (12,5 %) с солидными опухолями, 7 (43,5 %) с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 2 (12,5 %) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Верификация возбудителя и микробиологический контроль инфекционного процесса проводились микроскопическим методом после культивирования на питательных средах биологических жидкостей (кровь, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), отделяемое ран), мазков со слизистых полости рта и кала.

Посевы крови в целях верификации возбудителя проводились ежедневно при возникновении фебрильной лихорадки. Посевы со слизистых полости рта контролировались 1 раз в 2 нед до полной элиминации патогенной флоры. Посевы кала производились еженедельно при сохранении диареи, при разрешении энтеропатии контроль патогенных микроорганизмов проводился на чаше 1 раза в месяц.

Микробиологические посевы крови производились во флаконы ВАСТЕС (Bacten Dickinson, США). БАЛ после предварительного нанесения на 2 чашки с агаром Чапека-Докса инкубировался в течение 10 сут: одна — при комнатной температуре, 2-я — в термостате при 37 °C.

Дальнейшая культивация биологических сред проводилась на питательных средах: кровяной агар с инкубацией при 35 °C, Эндо агар (МакКонки агар), хромогенная среда Uriselect с последующей идентификацией микроорганизма путем масс-спектрометрии. Оценка чувствительности проводилась с помощью микробиологического анализатора PHOENIX на панели, соответствующей виду микроорганизма. Анализ длился от 12 до 24 ч.

На момент манифестации инфекционных осложнений у всех пациентов регистрировалась аплазия кроветворения, которая у 10 (62,5 %) пациентов была ассоциирована с течением посттрансплантационного периода после выполненной ТГСК, у 6 (37,5 %) больных агранулоцитоз был обусловлен предшествующей ПХТ в рамках протоколов лечения основного заболевания гематологического или онкологического профиля. У пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями констатирована ремиссия на момент течения инфекционного процесса, потребовавшего назначения 0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида. У всех детей выявлен по меньшей мере один очаг инфекции с верифицированным грамотрицательным возбудителем, прогрессия инфекционных осложнений протекала на фоне комбинированной антибактериальной терапии (таблица). У 11 пациентов была зафиксирована бактериемия, в 4 случаях, ассоциированная с *Pseudomonas aeruginosa*, у 5 больных — с *Klebsiella pneumoniae*, у 1 — с *Enterobacter cloacae*, у 1 — с *Stenotrophomonas maltophilia*. Поражение слизистой оболочки полости рта синегнойной этиологии отмечалось у 6 пациентов, у 1 из них инфекционное поражение осложнилось глубоким некрозом

(рис. 1, 2), у 1 больного поражение слизистых полости рта ассоциировано с *Klebsiella pneumoniae*. У 4 пациентов наблюдались язвенно-некротические изменения промежности, в 3 случаях вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в 1 — *Klebsiella pneumoniae* (рис. 3, 4). Энтероколит с колонизацией кишечника *Klebsiella pneumoniae* диагностирован у 5 больных, *Pseudomonas aeruginosa* — у 1 пациента. Инфекционно-септические отсевы в мышцах и подкожно-жировой клетчатке на фоне течения грамотрицательной инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*) отмечались у 6 больных (рис. 5, 6).



Рис. 1. Язвенно-некротическое поражение слизистой полости рта этиологии *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 1. Ulcerative necrotic lesion of the oral mucosa etiology of *Pseudomonas aeruginosa*



Рис. 2. Воспалительные изменения слизистой полости рта и красной каймы губ этиологии *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 2. Inflammatory changes in the mucosa of the mouth and lip of etiology of *Pseudomonas aeruginosa*



Рис. 3. Поражение мягких тканей промежности этиологии *Klebsiella pneumoniae*

Fig. 3. Soft tissue damage of perineum of etiology of *Klebsiella pneumoniae*



Рис. 4. Инфекционно-септические отсевы в мягкие ткани кожи мошонки, ассоциированные с *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 4. Infectious-septic screenings in the soft tissues of the skin of the scrotum associated with *Pseudomonas aeruginosa*

Плевропневмония, ассоциированная с *Pseudomonas aeruginosa*, подтверждена лабораторно-инструментальными исследованиями у 4 пациентов. У 1 ребенка по данным компьютерной томографии были обнаружены множественные абсцессы синегнойной этиологии в печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, лимфатических узлах. Инфекция мягких тканей в месте клапана вентрикулоперитонеального шунта (рис. 7) этиологии *Pseudomonas aeruginosa* с последующим распространением в ликворное пространство с развитием воспалительных явлений мозговых оболочек отмечалось у 1 пациента. Этиология инфекционных осложнений у пациентов представлена на рис. 8 и в таблице.



Рис. 5. Инфекционно-септические отсеы в подкожно-жировую клетчатку стопы на фоне течения граммотрицательной инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*)

Fig. 5. Infectious-septic screenings in the subcutaneous fat of the foot against the background of the current of a gram-negative infection (*Pseudomonas aeruginosa*)



Рис. 6. Инфекционно-септические отсеы в подкожно-жировую клетчатку на фоне течения септицемии (*Pseudomonas aeruginosa*)

Fig. 6. Infection-septic screenings in the subcutaneous fat cell against the background of septicemia (*Pseudomonas aeruginosa*)

Терапия раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида всем пациентам была назначена по витальным показаниям в связи с клинической прогрессией инфекционного процесса на фоне комбинированной антибактериальной терапии, в части случаев лабораторно подтверждена полирезистентность возбудителей. Согласно данным медицинской литературы, использовали 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида в суточной дозе не более 10 мг/кг, разделенной на 2–3 введения. Перед



Рис. 7. Инфекционно-септический отсеы в мягкие ткани в области клапана вентрикулоперитонеального шунта этиологии *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 7. Infection-septic screenings in the soft tissues in the area of the ventriculoperitoneal shunt of etiology of *Pseudomonas aeruginosa*

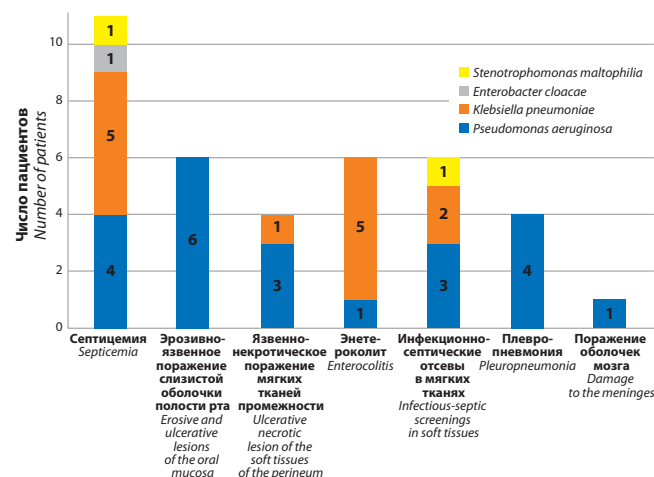


Рис. 8. Этиология инфекционных осложнений пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином

Fig. 8. Etiology of infectious complications of patients treated with 0.5 % dioxidine

применением гидроксиметилхиноксалиндиоксида разводили стерильным изотоническим физиологическим раствором до концентрации 0,1–0,2 %, вводили внутривенно в виде часовой инфузии. Медиана продолжительности терапии составила 13 (5–50) сут.

Информированное согласие на проведение терапии диоксидином получено у всех пациентов или их законных представителей. Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывалось.

Инициальные характеристики пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином, и инфекционных осложнений (начало)
Patients' initial characteristic treated with 0.5 % dioxidine and infectious complications (beginning)

Возраст пациента Patient age	Диагноз Diagnosis	Инфекционные осложнения Infectious complications	Предшествующая анти-бактериальная терапия Previous antibiotic therapy	Длительность применения диоксидина Duration of dioxidine use
16 лет 16 years	Апластическая анемия, после ТГСК Aplastic anemia, after HSCT	- Сепсис этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Sepsis of the etiology of Pseudomonas aeruginosa</i> - Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани, воспалительные изменения в левом тазобедренном и коленном суставах (в посеве с отсеов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Infectious-septic screenings in soft tissues, inflammatory changes in the left hip and knee joints (in culture from screenings of Pseudomonas aeruginosa)</i> - Левосторонний плеврит <i>Left-sided pleurisy</i> - Тонзиллит этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Tonsillitis of the etiology of Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем <i>Meropenem</i> - Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i>	18 дней 18 days
5 лет 5 years	Апластическая анемия, после ТГСК Aplastic anemia, after HSCT	- Двусторонняя полисегментарная пневмония, плеврит (посев БАЛ — <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Bilateral polysegmental pneumonia, pleurisy (culture of bronchoalveolar lavage (BAL) — Pseudomonas aeruginosa)</i> - Множественные абсцессы в печени, селезенке, поражение поджелудочной железы, почек <i>Multiple abscesses in the liver, spleen, damage to the pancreas, kidneys</i> - Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани, очаг на внутренней поверхности левой стопы с формированием абсцесса на фоне трансфузий донорских гранулоцитов (в мазке верифицирована <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Infectious-septic screenings into soft tissues, a focus on the inner surface of the left foot with the formation of an abscess against the background of transfusion of donor granulocytes (Pseudomonas aeruginosa was verified in the smear)</i> - Некротические изменения слизистых полости рта, гингивит, в мазке верифицирована <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Necrotic changes in the oral mucosa, gingivitis, Pseudomonas aeruginosa was verified in the smear</i> - Лимфаденит <i>Lymphadenitis</i> - Энтероколит до II степени с колонизацией кишечника <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterocolitis up to II degree with colonization of the intestine by Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем <i>Meropenem</i> - Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i> - Цефтазидим + авиабактам <i>Ceftazidime + avibactam</i> - Цефтолозан + тазобактам <i>Ceftolozane + tazobactam</i>	48 дней 48 days
15 лет 15 years	ОМЛ, после ТГСК AML, after HSC	- Энтероколит IV степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterocolitis IV degree with colonization of the intestine Klebsiella pneumoniae</i> - Сепсис, ассоциированный с транслокацией кишечной флоры на фоне пареза кишечника <i>Sepsis associated with translocation of intestinal flora against the background of intestinal paresis</i> - Орофарингеальный мукозит до IV степени <i>Oropharyngeal mucositis up to IV degree</i>	- Меропенем <i>Meropenem</i> - Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i> - Тигециклин <i>Tigecycline</i> - Метронидазол <i>Metronidazole</i>	10 дней 10 days
5 лет 5 years	ОМЛ AML	- Септицемия, ассоциированная с <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Septicemia associated with Pseudomonas aeruginosa</i> - Некротизирующая инфекция мягких тканей ротовой полости и шеи: мукозит, стоматит, глоссит, эзофагит <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Necrotizing infection of the soft tissues of the mouth and neck: mucositis, stomatitis, glossitis, esophagitis Pseudomonas aeruginosa</i> - Лимфаденопатия <i>Lymphadenopathy</i>	- Меропенем <i>Meropenem</i> - Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i> - Цефтазидим + авиабактам <i>Ceftazidime + avibactam</i>	8 дней 8 days

Инициальные характеристики пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином, и инфекционных осложнений (продолжение)
Patients' initial characteristic treated with 0.5 % dioxidine and infectious complications (continuation)

Возраст пациента Patient age	Диагноз Diagnosis	Инфекционные осложнения Infectious complications	Предшествующая анти-бактериальная терапия Previous antibiotic therapy	Длительность применения диоксидина Duration of dioxidine use
6 месяцев 6 months	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, после ТГСК Severe combined immune deficiency, after HSCT	- Сепсис этиологии <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sepsis etiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> - Энтероколит III степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> Enterocolitis III degree with colonization of the intestine <i>Klebsiella pneumoniae</i> - Воспаление мягких тканей промежности, в мазке верифицирована <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Inflammation of the soft tissues of the perineum, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> was verified in the smear - Двусторонняя интерстициальная пневмония, в БАЛ выявлена <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bilateral interstitial pneumonia, BAL fluid revealed <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium - Цефтазидим + авиабактам Ceftazidime + avibactam	18 дней 18 days
4 года 4 years	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, после ТГСК Juvenile myelomonocytic leukemia, after HSCT	Орофарингеальный мукозит до III–IV степени, ларинготрахеит, хейлит, ассоциированные с <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Oropharyngeal mucositis up to III–IV degree, laryngotracheitis, cheilitis associated with <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем Meropenem - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	14 дней 14 days
11 лет 11 years	ОЛЛ, после ТГСК ALL after HSCT	- Сепсис, септический шок Sepsis, septic shock - Орофарингеальный мукозит до III–IV степени, эзофагит. В мазке из зева верифицирована <i>Klebsiella pneumoniae</i> Oropharyngeal mucositis up to III–IV degree, esophagitis. <i>Klebsiella pneumoniae</i> verified in throat swab - Нейтропенический энтероколит до II степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> Neutropenic enterocolitis up to II degree with colonization of the intestine <i>Klebsiella pneumoniae</i>	- Меропенем Meropenem - Колистиметат натрия Colistimethate sodium - Цефтазидим + авиабактам Ceftazidime + avibactam	17 дней 17 days
6 лет 6 years	Апластическая анемия Aplastic anemia	Септицемия, ассоциированная с <i>Enterobacter cloacae</i> Septicemia associated with <i>Enterobacter cloacae</i>	- Меропенем Meropenem - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	7 дней 7 days
11 лет 11 years	Медуллобластома, после аутологичной ТГСК Medulloblastoma, after autologous HSCT	- Инфицирование мягких тканей в области стояния вентрикулоперитонеального шунта — <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infection of soft tissues in the area of standing ventriculoperitoneal shunt — <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Воспаление оболочек мозга, высеив из ликвора — <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Inflammation of the meninges, culture from cerebrospinal fluid — <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	15 дней 15 days
7 лет 7 years	ОЛЛ, после ТГСК ALL after HSCT	- Сепсис, ассоциированный с <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Sepsis associated with <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - Инфекционно-септические отсеивы в мягкие ткани Infectious-septic screenings in soft tissues	- Меропенем Meropenem - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	7 дней 7 days

Инициальные характеристики пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином, и инфекционных осложнений (окончание)
Patients' initial characteristic treated with 0.5 % dioxidine and infectious complications (end)

Возраст пациента Patient age	Диагноз Diagnosis	Инфекционные осложнения Infectious complications	Предшествующая анти-бактериальная терапия Previous antibiotic therapy	Длительность применения диоксидина Duration of dioxidine use
3 года 3 years	ОЛЛ, после ТГСК ALL after HSCT	- Сепсис этиологии <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sepsis etiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> - Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани Infectious-septic screenings in soft tissues - Энтероколит II–III степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> Enterocolitis II–III degree with colonization of the intestine <i>Klebsiella pneumoniae</i> - Воспаление мягких тканей промежности, ассоциированное с <i>Klebsiella pneumoniae</i> Inflammation of the soft tissue of the perineum associated with <i>Klebsiella pneumoniae</i>	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium - Цефтазидим + авиабактам Ceftazidime + avibactam	38 дней 38 days
6 месяцев 6 months	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, после ТГСК Severe combined immune deficiency, after HSCT	- Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (в БАЛ – положительная культура <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Bilateral polysegmental pneumonia of mixed etiology (in BAL – positive culture of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) - Энтероколит III степени с колонизацией кишечника <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterocolitis III degree with colonization of the intestine by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Воспаление мягких тканей промежности этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Inflammation of the soft tissues of the perineum etiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium - Левифлоксацин Levofloxacin	10 дней 10 days
5 лет 5 years	Нейробластома, после аутологичной ТГСК Neuroblastoma, after autologous HSCT	- Септицемия <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Septicemia of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Колонизация кишечника <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (положительная культура в отделяемом из илеостомы) Colonization of the intestine of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (positive culture in the discharge from the ileostomy)	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	12 дней 12 days
12 лет 12 years	Вторичный ОМЛ Secondary AML	- Сепсис этиологии <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sepsis etiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> - Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани Infectious-septic screenings in soft tissues	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium - Цефтазидим + авиабактам Ceftazidime + avibactam	5 дней 5 days
5 лет 5 years	ОМЛ AML	Орофарингеальный мукозит III степени, хейлит, эзофагит с верификацией <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Oropharyngeal mucositis III degree, cheilitis, esophagitis with verification <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Меропенем Meropenem - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	7 дней 7 days
3 года 3 years	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Juvenile myelomonocytic leukemia	- Правосторонняя плевропневмония, в БАЛ – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Right-sided pleuropneumonia, BAL – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Инфекционно-септические отсеы Infectious-septic screenings	- Меропенем Meropenem - Амикацин Amikacin - Колистиметат натрия Colistimethate sodium	14 дней 14 days

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании на фоне терапии диоксидами у всех 16 пациентов отмечено полное купирование фульминантно развивающихся инфекционно-септических процессов, обусловленных полирезистентными микроорганизмами. Эрадикация возбудителя подтверждена у всех наблюдаемых детей по данным микробиологического исследования. Однако у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта сохранялась колонизация кишечника патогенными микроорганизмами после клинического разрешения энтероколита в течение всего периода наблюдения в стационаре. Примечательно, что длительный период применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида в терапии гнойно-воспалительных процессов в клинической практике не отразился на эффективности данного препарата, следовательно, резистентность микроорганизмов к нему практически не развивается. Это подтверждает результат многоцентрового исследования (2011 г.), продемонстрировавшего, что гидроксиметилхиноксалиндиоксид в терапевтических концентрациях активен в отношении 93 % исследованных штаммов микроорганизмов [1, 4, 7].

Диоксидин при системном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, через 1–2 ч достигается концентрация в сыворотке крови, близкая к максимальной, которая определяется на протяжении 10 ч в концентрациях ниже минимальных ингибирующих для большинства чувствительных микроорганизмов при определении минимальной подавляющей концентрации в условиях аэробно-за. Экскреция гидроксиметилхиноксалиндиоксида происходит путем клубочковой фильтрации, в меньшей степени выводится экстраренально. Препарат не кумулирует при повторных введениях. В течение 6 ч после его внутривенного введения в моче выявляются высокие концентрации гидроксиметилхиноксалиндиоксида [2, 3, 8]. Несмотря на использование препарата в клинической практике более 40 лет, фармакокинетика в организме человека изучена не в полном объеме.

Рекомендованная суточная доза препарата при системном применении не должна превышать 10 мг/кг, разделенная на 2–3 приема, вводится пролонгированной инфузией (30 мин – 2 ч). Строгое соблюдение дозового режима и правильное введение гидроксиметилхиноксалиндиоксида значительно снижает частоту возникновения побочных реакций, вплоть до полного их отсутствия [3].

Основные нежелательные реакции, зафиксированные при системном применении: головная боль, ознобы, диспепсические явления, аллергические кожные реакции, иногда судорожные сокращения мышц, в основном икроножных. Частота развития этих реакций отмечена в среднем у 7–10 % больных, в основном зависела от дозировки и от индивидуальной чувствительности пациента к действующему веществу. В ряде случаев отмечено появление пиг-

ментных пятен, обусловленных возникновением повышенной индивидуальной чувствительности к ультрафиолетовому излучению под действием препаратов группы хиноксалина [2, 3].

Одним из наиболее серьезных токсических осложнений, установленным при внутривенном применении гидроксиметилхиноксалиндиоксида, является повреждающее действие на надпочечники, продемонстрированное в эксперименте на млекопитающих. При использовании диоксида в дозе в 10 раз превышающей терапевтическую для человека (100 мг/кг) провоцировалось развитие дистрофических изменений в корковом слое надпочечников в виде деструктивных изменений, вплоть до потери клеточной структуры пучковой зоны, с последующим торможением синтеза глюкокортикоидных гормонов. Данный эффект дозозависимый, в связи с чем передозировка препарата повлечет нежелательные явления, обусловленные адреналовой токсичностью, что требует немедленной отмены препарата и соответствующей заместительной гормонотерапии. При нарушении почечной функции дозу препарата необходимо редуцировать в целях профилактики развития данного побочного эффекта, недостаточность функции надпочечников в анамнезе является абсолютным противопоказанием к применению диоксида [2]. Канцерогенные свойства отсутствовали даже при длительном опыте (1,5–2 года) приема препарата [2, 3].

Учитывая отсутствие удовлетворяющих современным критериям доказательных данных по безопасности парентерального введения диоксида, несмотря на очевидный положительный опыт его использования, внутривенное применение препарата рассматривается в качестве резервного противомикробного средства. Большой клинический опыт, накопленный во взрослой практике, показал, что при строгом соблюдении показаний к применению и дозировок препарат является эффективным средством в терапии наиболее тяжелых форм аэробной и смешанной анаэробной инфекции, особенно при резистентности возбудителей к другим антибактериальным препаратам [1, 2, 9].

Описанные результаты мультицентрового исследования [7] свидетельствуют о целесообразности и необходимости применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида в качестве антимикробного препарата для терапии наиболее тяжелых форм бактериальных инфекций, что согласуется и с опытом применения диоксида в нашем исследовании.

Во взрослой практике системное использование гидроксиметилхиноксалиндиоксида проводилось по жизненным показаниям при тяжелых генерализованных формах инфекции, а также при неэффективности или непереносимости других антибактериальных средств. Он применялся как в монотерапии, так и комбинированно с другими противомикробными препаратами [2, 7].

Заключение

Анализируя данные медицинской литературы и результаты нашего исследования, 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида следует рассматривать как препарат резерва для лечения наиболее тяжелых форм инфекций различной локализации, вызванных полирезистентными штаммами анаэробных и аэробных микроорганизмов, в частности, у пациентов гематологического и трансплантационного профиля с аплазией кроветворения при неэффективности предшествующей комбинированной противомикробной терапии. Своевременное назначение, соблюдение дозировки и техники введения препарата могут существенно снизить летальность у детей с фульминантными генерализованными инфекционными процессами. Как уже было отмечено выше,

токсические осложнения (поражения надпочечников) и побочные явления при инвазивном применении диоксида часто дозозависимы, при строгом соблюдении рекомендаций по дозированию и технике введения препарата побочные реакции отмечаются значительно реже или отсутствуют. В нашем исследовании у пациентов развития нежелательных реакций отмечено не было. Опыт нашей клиники продемонстрировал целесообразность применения 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида для внутривенного введения у детей с жизнеугрожающими фульминантными инфекционными осложнениями на фоне аплазии кроветворения, вызванными полирезистентными возбудителями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Русский медицинский журнал 2015;6:346–9. [Nikifirova G.N., Svistushkin V.M., Dedova M.G. Possibilities of local treatment of infectious and inflammatory diseases of LOR organs. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;6:346–9. (In Russ.).]
2. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. Инфекции и антимикробная терапия 2001;3(5):150–5. [Padeyskaya E.N. Antibacterial preparation of dioxidine: features of biological action and importance in the treatment of various forms of purulent infection. Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapy 2001;3(5):150–5. (In Russ.).]
3. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты в ряду производных сульфаниламида, диаминопириимидина, 5-нитроимидазола ди-N-оксихиноксалина. Русский медицинский журнал 1997;21:1–6. [Padeyskaya E.N. Antimicrobial drugs among derivatives of sulfanylamide, diaminopyrimidine, 5-nitroimidazole di-N-oxychinoxalin. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 1997;21:1–6. (In Russ.).]
4. Попов Д.А., Анучкина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В., Александрова И.А., Пхакадзе Т.Я., Богомолова Н.С., Терехова Л.П. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. Антибиотики и химиотерапия 2013;58:3–4. PMID: 24640151. [Popov D.A., Anuchkina N.M., Terentiev A.A., Kostuk G.V., Blatun L.A., Rusanova E.V., Alexandrova I.A., Pchakadze T.Ya., Bogomolova N.S., Terekhova L.P. Dioxidine: antimicrobial activity and prospects for clinical use at the current stage. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2013;58:3–4. (In Russ.).]
5. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Нигарова Э.А., Середенин С.Б. Роль свободных радикалов кислорода в механизме мутагенного действия диоксида. Химико-фармацевтический журнал 1989;23(11):1289–91. [Durnev A.D., Dubrovskaya O.Yu., Nigarova E.A., Seredenin S.B. The role of free oxygen radicals in the mutagenic action mechanism of dioxidine. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal 1989;23(11):1289–91. (In Russ.).]
6. Suter W., Russelet A., Knüsel F. Mode of Action of Quinoxaline- and Substituted quinoxaline-di-N-oxides on *Escherichia Coli*. Antimicrob Agents Chemother 1978;13(5):770–83. doi: 10.1128/aac.13.5.770.
7. Отчет о результатах оценки активности *in vitro* антимикробного препарата диоксидин на базах НЦССХ им. А.Н. Бакулева, при участии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, НИИ хирургии им. А.В. Вишневского, ЦИТО им. Н.Н. Приорова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. [A report on the results of the evaluation of the activity *in vitro* of an antimicrobial preparation of dioxidine on the bases of the National Centre of Medicine of A.N. Bakulev, with the participation of the Research Institute of Neurosurgery named after Acad. N.N. Burdenko, Research Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky, CITO named after N.N. Priorov, MONIKI named after M.F. Vladimirovskiy. (In Russ.).]
8. Падейская Е.Н., Шипилова Л.Д., Буданова Л.И. Фармакокинетика диоксида, проникновение препарата в органы и ткани при однократном и повторном введении. Химико-фармацевтический журнал 1983;6:667–71. [Padeyskaya E.N., Shipilova L.D., Budanova L.I. Pharmacokinetic dioxidine, penetration of the drug into organs and tissues at a single and repeated injection. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal 1983;6:667–71. (In Russ.).]
9. Мезенцева А.В., Ольхова Л.В., Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Буря А.Е., Николаева Ю.А., Филина О.А., Пристанкова Е.А., Пурбуева Б.Б., Финк О.С., Антошин М.М., Скоробогатова Е.В. Терапия фульминантных инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательными возбудителями, у пациентов с индуцированной аплазией кроветворения. Педиатрия 2020;99(4):252–7. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-252-257. [Mezentseva A.V., Olkhova L.V., Machneva E.B., Konstantinova V.V., Burya A.E., Nikolaeva Yu.A., Filina O.A., Pristanskova E.A., Purbueva B.B., Fink O.S., Antoshin M.M., Skorobogatova E.V. Treatment of fulminant infectious complications caused by gram-negative agents in patients with aplasia-induced hemorrhaging. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2020;99(4):252–7. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 14.12.2020. Принята в печать: 20.02.2021.

Article was received by the editorial staff: 14.12.2020. Accepted for publication: 20.02.2021.

Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь

И.В. Пролесковская¹, О.И. Быданов¹, Н.Е. Конопля²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43; ²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

Актуальность. Нейробластома (НБ) у детей редкое заболевание, оно составляет 7 % всех случаев онкологии в детском возрасте. В связи с этим эпидемиологический анализ требует накопления данных за длительный период времени.

Цель исследования — изучение заболеваемости, смертности и выживаемости детей 0–14 лет с НБ в Республике Беларусь (РБ).

Материалы и методы. На основании данных детского канцер-субрегистра, численности детского населения подсчитаны показатели заболеваемости, смертности и выживаемости с 1997 по 2017 г. Проведен сравнительный эпидемиологический анализ в 2 временных периодах (1997–2007 гг., 2008–2017 гг.).

Результаты и обсуждение. Показатель заболеваемости НБ в РБ, стандартизованный на возраст, составил $1,142 \pm 0,062$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 3,2 %. Показатель смертности за этот период — $0,32 \pm 0,03$ на 100 000 детского населения, прирост составляет 0,51 % в год. Основной причиной смерти пациентов с НБ является рецидив основного заболевания. В 2008 г. стал использоваться единый протокол для лечения всех групп риска, что привело к достоверному увеличению наблюдаемой популяционной выживаемости с 56 % (период с 1997 по 2007 г.) до 72 % (период с 2008 по 2017 г.) ($p = 0,0041$). При сравнении повозрастной структуры заболеваемости в Германии и РБ отмечается тот факт, что у нас имеет место достоверно более поздняя диагностика заболевания в возрастных категориях от 0 до 1 года, от 1 года до 4 лет, от 5 до 9 лет. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза в Германии составляет 14 мес, в нашей стране — 18 мес.

Заключение. Показатели стандартизированной заболеваемости и смертности от НБ в РБ соответствуют показателям канцер-регистров стран Западной Европы и США. Однако при анализе возраст-специфической частоты случаев заболевания отмечается недостаточная его диагностика в периодах от 0 до 1 года, с 1 года до 4 лет и с 5 до 9 лет по сравнению с данными Германии. Это требует дальнейшего совершенствования службы детской онкологии в стране.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, выживаемость, нейробластома, дети

Для цитирования: Пролесковская И.В., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):35–42.

Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya¹, O.I. Bydanov¹, N.E. Konoplya²

¹Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus;

²Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Ministry of Health of the Republic of Belarus; ag. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus

Introduction. Neuroblastoma (NB) in children is a rare disease, accounting for 7 % of all cases of oncological diseases in childhood. In this regard, epidemiological analysis requires the accumulation of data over a long period of time.

The purpose of the study is to study the morbidity, mortality and survival rate of children 0–14 years old with NB in the Republic of Belarus (RB).

Materials and methods. Based on the data from the children's cancer subregister, morbidity, mortality and survival rates in child population were calculated from 1997 to 2017. A comparative epidemiological analysis was carried out in 2 time periods (1997–2007, 2008–2017).

Results and discussion. The incidence rate of NB in the RB, standardized for age, was 1.142 ± 0.062 per 100 000 child population with an average annual growth rate of 3.2 % per year. The mortality rate for this period was 0.32 ± 0.03 per 100 000 child population, an increase of 0.51 % per year. The main cause of death in patients with NB is the recurrence of the underlying disease. In 2008, a single protocol was used to treat all risk groups, which led to a significant increase in the observed population survival rate from 56 % (1997–2007) to 72 % (2008–2017) ($p = 0.0041$). Comparing the age structure of morbidity in Germany and the RB, it is noted that we have a reliably later diagnosis of the disease in the age categories from 0 to 1 year, from 1 to 4 years, from 5 to 9 years. The median age of the patient at the time of diagnosis in Germany is 1 year and 2 months, in our country 1 year and 6 months.

Conclusion. Indicators of standardized morbidity and mortality from NB in the RB correspond to the indicators of cancer registries in Western Europe and the USA. However, analyzing the age of the specific incidence of the disease, insufficient diagnosis of the disease is noted in the periods from 0 to 1 year, from 1 to 4 years and from 5 to 9 years compared to the data in Germany. This requires further improvement of the pediatric oncology service in the country.

Key words: morbidity, mortality, survival, neuroblastoma, children

For citation: Proleskovskaya I.V., Bydanov O.I., Konoplya N.E. Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):35–42.

Информация об авторах

И.В. Пролесковская: к.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>
О.И. Быданов: ведущий инженер отдела автоматизированных систем управления РНПЦ ДОГИ, e-mail: budanov@oncology.by; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Н.Е. Конопля: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела химиотерапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, e-mail: n.konoplya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Information about the authors

I.V. Proleskovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Deputy Director of Clinical Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>
O.I. Bydanov: Leading Engineer of Automated Control Systems of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: budanov@oncology.by; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
N.E. Konoplya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Chemotherapy of the Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: n.konoplya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Вклад авторов

И.В. Пролесковская: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, составление резюме
О.И. Быданов: статистическая обработка данных
Н.Е. Конопля: анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи

Authors' contributions

I.V. Proleskovskaya: development of the concept and design of the article, collection and processing of data, statistical processing of data, analysis and interpretation of data, writing the text of the article, composing a resume
O.I. Bydanov: statistical data processing
N.E. Konoplya: data analysis and interpretation, scientific edition of the article

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

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

Введение

Нейробластома (НБ), развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста. Ее частота встречаемости составляет 7–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Это самая частая солидная опухоль экстракраниальной локализации в возрасте до 5 лет. Ежегодно регистрируют 6–8 случаев на миллион детского населения при среднем возрасте пациентов 2 года [1, 2]. До настоящего времени в Республике Беларусь (РБ) не проводился полный анализ популяционных показателей заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции у детей с НБ. Огромную роль в решении этих задач играют национальные и региональные канцер-регистры. Детский канцер-субрегистр РБ придерживается рекомендаций Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), является ассоциированным членом Международной ассоциации канцер-регистров (International Association of Cancer Registries, IACR), принимает участие в проектах автоматизированной информационной системы по учету ЗНО у детей (Automated Childhood Cancer Information System, ACCIS) по изучению заболеваемости и выживаемости при ЗНО у детей в Европе. Электронная база Детского канцер-субрегистра функционально связана с клиническим реги-

стром пациентов с НБ, основная задача которого — анализ биологических и клинических характеристик опухоли, эффективности используемого лечения, его токсичности и исходов заболевания [3].

Цель исследования — провести анализ показателей заболеваемости и смертности пациентов в возрасте 0–18 лет с НБ в РБ за период с 1997 по 2017 г. Изучить показатели 5-, 10-, 15-летней выживаемости пациентов с НБ. На основании полученных результатов выявить тенденции заболеваемости и смертности пациентов с НБ, корреляцию показателя общей выживаемости (ОВ) пациентов с НБ с проводимым лечением.

Материалы и методы

В работе использованы данные Детского канцер-субрегистра, Национального статистического комитета РБ. Анализ показателей заболеваемости и смертности проведен за 20-летний период — с 1997 по 2017 г. из расчета числа случаев на 100 000 населения в возрасте 0–18 лет. Проведен анализ повозрастных трендов заболеваемости за период с 1997 по 2017 г. Выполнена сравнительная оценка показателей заболеваемости, смертности, анализ причин смерти в 2 временных периодах: 1997–2007 гг., 2008–2017 гг. Расчет повозрастных, грубых интенсивных показателей заболеваемости и смертности проведен на основании среднегодовой численности населения. Стан-

дартизованные на возраст показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с учетом мирового стандарта численности населения данной возрастной группы.

Динамика показателей заболеваемости и смертности за 1997–2017 гг. оценивалась как среднегодовые процентные изменения с 95 % доверительным интервалом [4]. Анализ причин смерти проведен согласно инструкции к методу «Модель (алгоритм) системы учета и анализа причин смерти пациентов, получавших лечение по поводу ЗНО в детском возрасте» [5]. Проводилась оценка популяционной наблюдаемой выживаемости больных 0–14 лет в указанных ранее 2 временных периодах. Для прогнозирования отдаленных результатов лечения рассчитаны показатели 5-, 10-, 15-летней ОВ пациентов с НБ с использованием метода Каплана–Майера [4], различия в выживаемости оценивались с помощью log-rank-теста.

Результаты

Заболеваемость и смертность

За 1997–2017 гг. в РБ зарегистрировано 319 случаев НБ у детей в возрасте 0–18 лет, из них 165 (51,7 %) пациентов мужского пола, 154 (48,3 %) – женского пола. Медиана возраста составила – 18 мес (минимум – 4 дня, максимум – 12,35 года). Распределение числа случаев в зависимости от возраста было следующим: 0–1 года – 116 случаев; 1–4 года – 164; 5–9 лет – 40; 10–14 лет – 9; 15–18 лет – 0 случаев.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости за весь период составил $0,943 \pm 0,053$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 2,63 % (рис. 1), показатель заболеваемости, стандартизованный на возраст (0–14 лет, мировой стандарт численности населения), – $1,142 \pm 0,062$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 3,2 % (рис. 2).

Заболеваемость НБ в период с 1987 по 1996 г. составляла $0,43 \pm 0,04$ (прирост – 0,86 % в год). При сравнительном анализе показателей заболеваемости в 2 временных периодах – 1997–2007 гг. и 2008–2017 гг. – отмечается рост показателя в 1997–2007 гг. со среднегодовым темпом прироста 6,98 %. Это связано с созданием Центра детской онкологии и гематологии – пациенты со всей республики стали концентрироваться в одном учреждении, унифицировались подходы к диагностике и лечению, проводилась работа кафедры детской онкологии и гематологии, направленная на повышение качества образования в области детской онкологии первичного звена педиатрической службы страны. С разработкой и внедрением единых подходов к диагностике и раннему выявлению пациентов с НБ в РБ в 2008–2017 гг. значимо снизился темп прироста показателя заболеваемости (табл. 1).

Показатель смертности, стандартизованный на возраст, за период 1997–2017 гг. составил $0,32 \pm 0,03$ на 100 000 детского населения, прирост – 0,51 % в год, тренд в динамике положительный, однако как видно из рис. 2, он колеблется из года в год. Периодическое

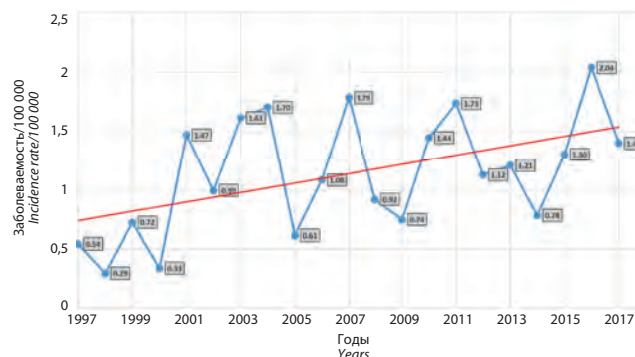


Рис. 1. Грубый интенсивный показатель заболеваемости НБ в РБ пациентов в возрасте 0–14 лет в 1997–2017 гг.

Fig. 1. Rough intensive indicator of the incidence rate of NB in Belarus patients aged 0–14 years in 1997–2017

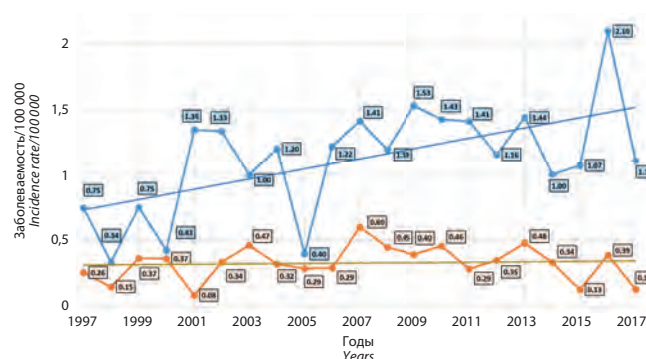


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности пациентов с НБ в РБ в возрастной группе 0–14 лет в 1997–2017 гг. (мировой стандарт)

Fig. 2. Standardized rate of morbidity and mortality of patients with NB in Belarus in the age group 0–14 years in 1997–2017 (world standard)

повышение показателя связано, по нашему мнению, с увеличением продолжительности жизни пациентов после рецидива заболевания в связи с применением 2-й и 3-й линий терапии, чего не использовалось ранее. При этом в 1997–2007 гг. отмечался значимый рост показателя смертности, который составил 0,31 на 100 000 детского населения с темпом прироста 6,79 % в год. Интенсивное снижение показателя смертности от НБ в 2008–2017 гг. связано с разработкой и внедрением нового протокола лечения детей с НБ, основанного на взвешенном подходе к выбору стратегии лечения, объема хирургического вмешательства, сопроводительной терапии (см. табл. 1).

При анализе повозрастной заболеваемости в указанные периоды отмечается, что в связи с улучшением качества диагностики и ростом онкологической настороженности педиатрической службы, внедрением в план обучения педиатров медицинских университетов 42-часового цикла по детской онкогематологии, в возрастной группе от 0 до 5 лет стали выявлять больше случаев заболевания по сравнению с периодом 1997–2007 гг. (рис. 3).

При сравнительном анализе заболеваемости и смертности в 7 регионах республики между показателями не было выявлено достоверной разницы ($p > 0,05$) (рис. 4).

Таблица 1. Основные эпидемиологические показатели у детей с НБ в 2 временных периодах

Table 1. Main epidemiological indicators in children with NB in 2 time periods

Параметр Parameter	1997—2007	2008—2017	p	1997—2017
Заболеваемость на 100 000 детского населения Incidence per 100 000 child population				
Случаи Cases	129	190		319
Соотношение м:д Male/female ratio	1,26	0,96	0,23	1,07
Грубый интенсивный показатель Rough intensive indicator	0,67	1,30	< 0,01	0,94 (0,84—1,04)
Стандартизированный показатель, мировой стандарт Standardized rate (world standard)	0,91	1,35	< 0,01	1,13 (1,00—1,25)
Прирост/убыль стандартизированного показателя в год, % Increase/decrease of the standardized indicator per year, %	6,96	0,22		3,28
Подтверждение, % Confirmed, %				
Морфология Morphology	99,22	99,47	0,78	99,37
Только свидетельство о смерти Death certificate only	0,78	0,53		0,63
Смертность (на 100 000) Mortality (per 100 000)				
Случаи Cases	48	48		96
Соотношение м:д Male/female ratio	1,53	1,40	0,84	1,46
Грубый интенсивный показатель Rough intensive indicator	0,25	0,33	0,53	0,28 (0,23—0,34)
Стандартизированный показатель, мировой стандарт Standardized rate (world standard)	0,31	0,34	0,81	0,32 (0,26—0,39)
Прирост/убыль стандартизированного показателя в год, % Increase/decrease of the standardized indicator per year, %	6,79	7,72		0,51
Смертность/заболеваемость Mortality/Incidence ratio	0,34	0,25		0,29
ОВ, % Overall survival, %				
1 год 1 year	75,19	89,95	0,0041	84,28
5 лет 5 years	59,69	73,95		68,44
10 лет 10 years	56,57	71,75		65,63
15 лет 15 years	55,58	—		63,75

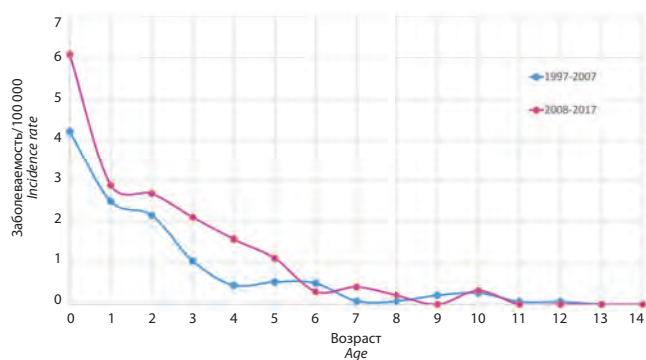


Рис. 3. Повозрастной показатель заболеваемости НБ в РБ у пациентов 0–14 лет в 1997–2017 гг.

Fig. 3. The age-specific incidence rate of NB in the RB in patients 0–14 years in 1997–2017

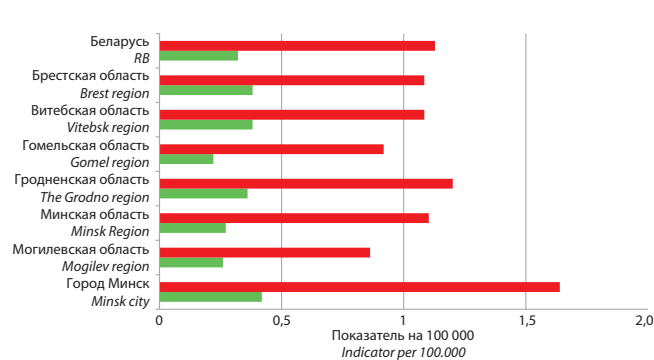


Рис. 4. Заболеваемость и смертность у детей 0–14 лет с НБ по регионам Республики Беларусь

Fig. 4. Morbidity and mortality in children 0–14 years old with NB in the regions of RB

Активный темп роста показателя заболеваемости в 1997–2007 гг. связан с улучшением качества диагностики и морфологической верификации НБ, а также полным учетом всех случаев заболевания. Все это стало возможным благодаря развитию службы детской онкологии в РБ. Об этом свидетельствуют и динамика показателя смертности со среднегодовым темпом снижения 7,72 %, и снижающийся коэффициент смертность/заболеваемость, который составил 0,25 за последнее десятилетие.

Показатели годичной, 5- и 10-летней ОВ увеличились. В 2008 г. стал использоваться единый протокол для лечения пациентов с НБ всех групп риска, что привело к достоверному увеличению наблюдаемой популяционной выживаемости с 56 % (22-летняя в 1997–2007 гг.) до 72 % (12-летняя в 2008–2017 гг.) ($p = 0,0041$) (рис. 5).

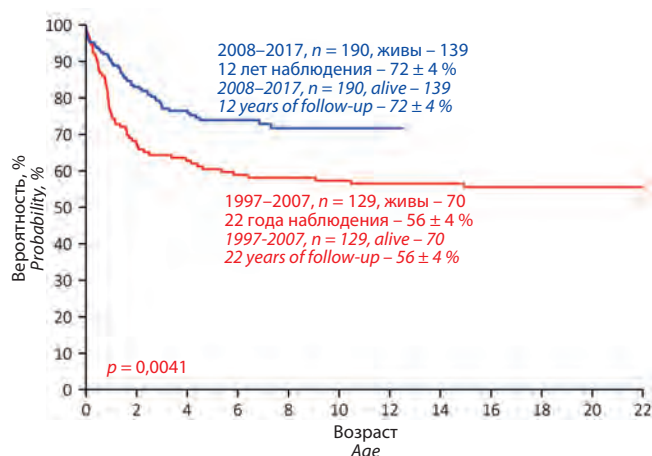


Рис. 5. Наблюдаемая популяционная выживаемость пациентов с НБ в РБ в 1997–2017 гг.

Fig. 5. Observed population survival of patients with NB in RB in 1997–2017

Причины смерти

Как можно видеть по представленным в табл. 2 данным, основной причиной смерти пациентов с НБ

Таблица 2. Причины смерти пациентов 0–14 лет с НБ в РБ в 1997–2017 гг.

Table 2. Causes of death in patients from 0–14 years old with NB in RB in 1997–2017

Показатель Indicator	1997–2007		2008–2017		p
	n	%	n	%	
Всего смертей Total deaths	48	100,0	48	100,0	
Прогрессирование основного заболевания/первичная резистентность опухоли Progression of main disease/primary resistance of the tumor	11	22,9	1	2,1	0,0021
Рецидив Relapse	20	41,7	29	60,4	0,0661
Смерть, связанная с терапией Therapy related death	8	16,7	12	25,0	0,3148
Смерть до начала специального лечения Death before special treatment	1	2,1	1	2,1	1,0000
Отказ от лечения Refusal of treatment	3	6,3	2	4,2	0,6459
Другое Other	3	6,3	2	4,2	0,6459
Не установлено Not defined	2	4,2	1	2,1	0,5574

в РБ является рецидив основного заболевания. Так, в первый временной период на 1-м месте была смертность от рецидива заболевания – 41,7 %, на 2-м месте стоит прогрессия основного заболевания (первичная резистентность) – 22,9 % и на 3-м – причины, связанные с проводимой терапией, – 16,7 %. Большое количество смертей от прогрессии основного заболевания ассоциировано с тем, что до 2000 г. не было возможности определять такие важные биологические прогностические неблагоприятные характеристики опухоли, как N-MYC-амплификация и del1p [6–9], не были унифицированы подходы к стадированию, не проводилась диагностика с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) – достоверная оценка степени распространения опухоли. Учитывая выше изложенное, неправильно выделялась группа высокого риска, а это в свою очередь приводило к назначению неадекватной по интенсивности терапии и к прогрессии болезни.

С 2008 г. пациенты стали получать лечение в рамках единого протокола с обязательным цитогенетическим анализом опухолевых клеток. В дальнейшем результат цитогенетического исследования использовался в качестве одного из стратификационных параметров, определяющих группу риска, унифицировались подходы к стадированию, появилась возможность МЙБГ-диагностики. Поэтому в следующий временной период немного изменилась структура смертности: на 1-м месте стоят по-прежнему рецидивы основного заболевания – 60,4 %, на 2-м – смерть, связанная с терапией, – 25 %, на 3-м – отказ от терапии и другие причины. Следует отметить достоверное снижение смертей, связанных с прогрессией основного заболевания ($p = 0,0021$). Смерть от первичной резистентности стала сопоставима с данными Германии на протоколе NB-2004 [10].

Учитывая, что смерть, связанная с терапией, является в основном управляемой летальностью (за исключением выявления глубоко запущенных

случаев и попыткой их лечения, в данный временной период это 8,3 % – 4 наблюдения), а ее уровень довольно высокий – 25 %, следовательно в улучшении применяемой сопроводительной терапии и обучении первичного звена с формированием онкологической настороженности мы видим имеющийся резерв по снижению смертности от НБ.

Международные сравнения

По данным литературы, была зафиксирована значительная разница между уровнями заболеваемости в разных странах. Стандартизированный показатель заболеваемости НБ на 100 000 населения в возрасте 0–14 лет варьировался: 0,38 (Мексика), 0,47 (Чили), 0,59 (Бразилия), 0,83 (Аргентина), 0,91 (Уругвай), 1,04 (США), 1,09 (Европа), 1,37 (Германия) [11]. Было сделано допущение о взаимосвязи уровня заболеваемости НБ и высокого социально экономического статуса страны [12]. В районах, не входящих в крупные агломерации (США), возможными причинами более низкой заболеваемости стали недоучет и экологические факторы [13]. В РБ уровень заболеваемости НБ составляет 1,13 на 100 000 детского населения, что соответствует стандартизированным показателям Западной Европы и США. По данным ПСС-3, в возрастной структуре в странах Западной Европы и США преобладают пациенты от 0 до 4 лет, причем

их возраст-специфический состав в этой возрастной категории варьирует от 2,3 до 4,7 на 100 000 детского населения. В РБ он составляет 2,02, что говорит об имеющемся резерве более ранней диагностики заболевания [14].

Учитывая то, что в нашей стране для лечения пациентов с НБ используется адаптированный протокол группы POG NB-2004, мы решили сравнить эпидемиологические данные по НБ, полученные в РБ, с опубликованными данными канцер-регистра Германии за 2006–2015 гг. [15].

Относительная частота НБ в Германии составила 1205/17 580 – 7 %, в РБ – 319/5678 – 5,6 %. При сравнении относительной частоты НБ в 2 изучаемых периодах в нашей стране, в 1997–2007 гг. она составляла 129/2970 – 4,3 %, в 2007–2017 гг. – 190/2708 – 7,0 % ($p < 0,0001$). Таким образом, в последнее десятилетие наши данные сопоставимы с результатами Германии по относительной частоте НБ в детской популяции (табл. 3).

На основании данных из табл. 3 можно отметить, что в РБ имеет место достоверно более поздняя диагностика заболевания в возрастных категориях от 0 до 1 года, от 1 года до 4 лет и от 5 до 9 лет. Для детей в возрасте до 4 лет, возможно, различия связаны с использованием в Германии скрининговых про-

Таблица 3. Сравнение статистических показателей заболеваемости по данным канцер-регистров Германии и РБ

Table 3. Comparison of statistical indicators of morbidity according to the cancer registries of Germany and RB

Показатель Indicator	Германия Germany 2006–2015		Беларусь Belarus 1997–2017		p
	n	%	n	%	
Всего смертей Total deaths	1205	100	319	100	
Мальчики Boys	682	56,6	165	51,7	0,12
Девочки Girls	523	43,4	154	48,3	
Стандартизированный показатель заболеваемости (0–14) на 100 000 Standardized rate (0–14) per 100 000	1,35	–	1,13	–	–
Стандартизированный показатель заболеваемости (0–14) на 100 000 (мальчики) Standardized rate (0–14) per 100 000 (boys)	1,49	–	1,12	–	–
Стандартизированный показатель заболеваемости (0–14) на 100 000 (девочки) Standardized rate (0–14) per 100 000 (girls)	1,2	–	1,13	–	–
Число случаев, возраст < 1 года Number of cases, age < 1 year	562	46,6	111	34,8	0,0002
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст < 1 года Rough intensive indicator of the incidence rate, age < 1 year	82,9	–	51,8	–	–
Число случаев, возраст 1–4 года Number of cases, age 1–4 years	533	44,2	162	50,8	0,0367
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст 1–4 года Rough intensive indicator of the incidence rate, age 1–4 years	19,3	–	19,3	–	–
Число случаев, возраст 5–9 лет Number of cases, age 5–9 years	84	7,0	37	11,6	0,0066
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст 5–9 лет Rough intensive indicator of the incidence rate, age 5–9 years	2,3	–	3,4	–	–
Число случаев, возраст 10–14 лет Number of cases, age 10–14 years	26	2,2	9	2,8	0,48
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст 10–14 лет Rough intensive indicator of the incidence rate, age 10–14 years	0,7	–	0,7	–	–

грамм по ранней диагностике НБ, которые привели к увеличению уровня заболеваемости, формированию онкологической настороженности, но не повлияли на смертность от 4-й стадии НБ [16].

Медиана возраста на момент постановки диагноза в Германии составляет 14 мес, в нашей стране — 18 мес. А как известно, дети до 18 месяцев имеют более благоприятное течение заболевания во всех группах риска [17].

Таким образом, мы видим существующий резерв улучшения диагностики и лечения НБ в выявлении случаев заболевания до 1 года, возможно, за счет внедрения обязательной ультразвуковой диагностики органов брюшной полости детям в возрасте от 6 до 9 месяцев.

Смертность от НБ в РБ составила 0,32 на 100 000 детского населения, что соответствует странам Западной Европы — 0,23 случая на 100 000 в Германии, 0,30 случая во Франции, 0,46 случая в Великобритании [18]. Дальнейшее улучшение показателей выживаемости связано с изменением подходов к лечению пациентов группы высокого риска, так как именно эти больные формируют основную долю летальных случаев.

Это изменение подходов к терапии на сегодняшний день связано с эксплуатацией возможностей иммунной системы пациентов в борьбе с НБ. Эта сфера вызвала большой интерес с момента оценочного исследования A.L.Yu et al. [19], которые использовали антитела к ганглиозиду GD2 ch14.18, сарграмостим (гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор), интерлейкин-2 и изотретиноин. Недавно были разработаны и другие иммунотерапевтические подходы с акцентом на естественные киллеры, Т-клетки, клетки рецептора Т (CAR-T) химерного антигена и макрофаги [20, 21], но данные подходы все еще находятся в фазе доклинических или ранних клинических испытаний и должны продемонстрировать свою потенциальную полезность.

Выводы

1. За период с 1997 по 2017 г. в РБ отмечается рост заболеваемости НБ, причем в первую декаду этот рост был значительным за счет улучшения подходов к диагностике, повышения онкологической настороженности педиатрической службы, формирования детского канцер-субрегистра и качества учета пациентов. Поэтапно была выполнена морфологическая верификация всех выявленных случаев. В последующее десятилетие заболеваемость вышла на плато, отмечается незначительный ежегодный прирост в 0,22 %. Статистически достоверных различий по заболеваемости и смертности между регионами РБ не обнаружено.

2. Показатель смертности от НБ в РБ за период с 1997 по 2017 г. растет незначительно, отмечаются ежегодные колебания, связанные с использованием 2-й и 3-й линий терапии для пациентов. Основной причиной смерти при НБ является рецидив основного заболевания (60 %). Изменилась структура причин смерти, уменьшилось количество первичной резистентности основного заболевания за счет применения более современных подходов к диагностике, стратификации групп риска и терапии.

3. За счет внедрения нового единого протокола лечения достоверно увеличилась наблюдаемая ОВ — с 56 до 72 %.

4. Показатели стандартизированной заболеваемости и смертности от НБ в РБ соответствуют показателям канцер-регистров стран Западной Европы и США. Однако при анализе возраст-специфической частоты случаев заболевания отмечается недостаточная диагностика НБ в периодах от 0 до 1 года, от 1 года до 4 лет и от 5 до 9 лет по сравнению с данными Германии. Это требует дальнейшего совершенствования службы детской онкологии в стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mueller S., Matthay K.K. Neuroblastoma: biology and staging. *Curr Oncol Rep* 2009;11(6):431–8. doi: 10.1007/s11912-009-0059-6.
- Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
- Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь: [анализ данных Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь за период с 1989 по 2006 гг.]. Минск: РНМБ, 2008. 182 с. [Savva N.N., Zborovskaya A.A., Aleinikova O.V. Malignant neoplasms in children of the Republic of Belarus: morbidity, survival, mortality, palliative care: [analysis of data from the Children's Cancer Subregister of the Republic of Belarus for the period from 1989 to 2006]. Minsk: RNMB, 2008. 182 p. (In Russ.).]
- Statistical Methods in Cancer Research: Descriptive Epidemiology. Esteve J. (ed.) Paris: IARC, 1994. Scientific Publications, № 128.
- Зборовская А.А. Инструкция к методу «Модель системы учета и анализа причин смерти детей со злокачественными новообразованиями». Минск, 2008. [Zborovskaya A.A. Instruction for method "Model for registration and analysis of death causes in children with cancer". Minsk, 2008. (In Russ.).]
- Bordow B., Norris M.D., Haber P.S., Marshall G.M., Haber M. Prognostic significance of MYCN oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3286–94. doi: 10.1200/JCO.1998.16.10.3286.
- White P.S., Maris J.M., Beltinger C., Sulman E., Marshall H.N., Fujimori M., Kaufman B.A., Biegel J.A., Allen C., Hilliard C., Valentine M.B., Look A.T., Enomoto H., Sakiyama S., Brodeur G.M. A region of consistent deletion in neuroblastoma maps within human chromosome 1p36.2–36.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(12):5520–4.
- Maris J.M., White P.S., Beltinger C.P., Sulman E.P., Castleberry R.P., Shuster J.J., Look A.T., Brodeur G.M. Significance of chromosome 1p loss of heterozygosity in neuroblastoma. *Cancer Res* 1995;55:4664–9. PMID: 7553646.
- Gehring M., Berthold F., Edler L., Schwab M., Amler L.C. The 1p deletion is not a reliable marker for the prognosis of patients with neuroblastoma. *Cancer Res* 1995;55:5366–9. PMID: 7585602.
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Pediatr Blood Cancer* 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- Moreno F., Lopez Marti J., Palladino M., Lobos P., Gualtieri A., Cacciavillano W. Childhood neuroblastoma: incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2012. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1362–7. doi: 10.1002/pbc.25987.
- Kamihara J., Ma C., Fuentes Alabi S.L., Garrido C., Frazier A.L., Rodriguez-Galindo C., Orjuela M.A. Socioeconomic status and global variations in the incidence of neuroblastoma: Call for support of population-based cancer registries in low-middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:321–3. doi: 10.1002/pbc.26244.
- Hsieh M.H., Meng M.V., Walsh T.J., Matthay K.K., Baskin L.S. Increasing incidence of neuroblastoma and potentially higher associated mortality of children from nonmetropolitan areas: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:942–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181bcc809.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. and the ICCC-3 contributors. 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.
- Kaatsch P., Grabow D., Spix C. German childhood cancer registry – Annual Report 2016 (1980–2015). Institute of medical biostatistics epidemiology and informatics (IMBEI) at the University medical center of the Johannes Gutenberg University, Mainz, 2016. 178 p.
- Schilling F.H., Spix C., Berthold F., Erttmann R., Fehse N., Hero B., Klein G., Sander J., Schwarz K., Treuner J., Zorn U., Michaelis J. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002;346:1047–53. doi: 10.1056/NEJMoa012277.
- Moroz V., Machin D., Faldum A., Hero B., Iehara T., Mosseri V., Ladenstein R., De Bernardi B., Rubie H., Berthold F., Matthay K.K., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D., Cohn S.L., London W.B. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2011;47:561–71. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.022.
- Pastoreb G., Sankilad R., Stillere C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project Claudia Spixa. *Eur J Cancer* 2006;42:2081–91. PMID: 28786082.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M., Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
- Kanold J., Paillard C., Tchirkov A., Lang P., Kelly A., Halle P., Isfan F., Merlin E., Marabelle A., Rochette E., Deméocq F. NK cell immunotherapy for high-risk neuroblastoma relapse after haploidentical HSCT. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(4):739–42. doi: 10.1002/pbc.24030.
- Mackall C.L., Merchant M.S., Fry T.J. Immune-based therapies for childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:693–703. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.177.

Статья поступила в редакцию: 31.01.2021. Принята в печать: 11.02.2021.
Article was received by the editorial staff: 31.01.2021. Accepted for publication: 11.02.2021.

Первичные лимфомы центральной нервной системы у детей и подростков

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев

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

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Павлова md.pavlovaty@mail.ru

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) являются очень редким и одним из самых агрессивных вариантов экстракнодалных неходжкинских лимфом (НХЛ). ПЛЦНС составляют от 4 до 7 % злокачественных опухолей центральной нервной системы у взрослых, а их истинная частота у детей неизвестна. В последние несколько десятилетий встречаемость ПЛЦНС растет, что, возможно, связано с увеличением числа лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами, хотя ПЛЦНС диагностируются и у лиц без иммунодефицитных состояний. В связи с редкой частотой встречаемости ПЛЦНС у детей и подростков клинико-морфоиммунологические особенности данного экстракнодалного варианта НХЛ нуждаются в обобщении и систематизации. Не менее актуальной проблемой является выбор тактики терапии ПЛЦНС в педиатрии. В настоящем обзоре представлен мировой и отечественный опыт диагностики и лечения ПЛЦНС у детей и подростков.

Ключевые слова: первичные лимфомы центральной нервной системы, неходжкинские лимфомы, экстракнодалные лимфомы, диагностика, лечение, дети

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Первичные лимфомы центральной нервной системы у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):43–9.

Primary central nervous system lymphomas in children and adolescents

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev

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

Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) are very rare and one of the most aggressive variants of extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL). PCNSL comprise from 4 to 7 % of malignant tumors of the central nervous system in adults, and their true frequency in children is unknown. In the last few decades, the frequency of PCNSL has been increasing, possibly due to an increase the number of people with primary and secondary immunodeficiencies, although PCNSL are also diagnosed in people without an immunodeficiency condition. Due to the rare occurrence of PCNSL in children and adolescents, the clinical and morphoimmunological features of this extranodal variant of NHL need to be generalized and systematized. No less important problem is the choice of therapeutic tactics for PCNSL therapy in children. Current review presents the world and domestic experience in the diagnosis and treatment of pediatric and adolescent PCNSL.

Key words: primary central nervous system lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, extranodal lymphomas, diagnosis, treatment, children

For citation: Pavlova T. Yu., Valiev T. T. Primary central nervous system lymphomas in children and adolescents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):43–9.

Информация об авторах

Т.Ю. Павлова: врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: md.pavlovaty@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

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

Information about the authors

T. Yu. Pavlova: Pediatric Oncologist Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation 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: md.pavlovaty@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

T. T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of 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: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев: сбор и анализ научной литературы, написание статьи, составление резюме, коррекция и окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev: review and analysis of scientific literature, writing the text of the article, composing a resume, scientific edition and final approval 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

По данным канцер-регистра США, ежегодно регистрируется в среднем 14 случаев первичных лимфом центральной нервной системы (ПЛЦНС) среди лиц детского и подросткового возраста [1]. При анализе данных с 1973 по 1998 г. ПЛЦНС составляли около 1 % всех вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) у пациентов моложе 19 лет. Данное злокачественное новообразование возникает у 4 % детей с первичным иммунодефицитом и в 0,57–1 % при вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ) [2]. На территории Северной Америки в начале 2000-х годов зарегистрировано 43 случая ПЛЦНС среди детей и подростков. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 9 лет (диапазон — 1,3–18 лет). Частота встречаемости ПЛЦНС среди лиц мужского пола выше, чем у женщин, в 2–5 раз [3–6].

В Германии из 3740 случаев НХЛ среди детского населения с 1990 по 2011 г. ПЛЦНС были диагностированы у 17, что составило 0,45 % [5].

По данным Европейской мультицентровой группы по изучению НХЛ у детей (EICNHL) и международной группы Берлин–Франкфурт–Мюнстер (BFM), за период с 1991 по 2019 г. было зарегистрировано 75 случаев ПЛЦНС у пациентов младше 19 лет [7].

В России эпидемиологические данные о ежегодных случаях ПЛЦНС у детей отсутствуют. Редкость этого заболевания, с одной стороны, и стремительное развитие онкогематологии (появление новых данных о морфо-иммунологических и молекулярно-биологических особенностях НХЛ, выделение новых вариантов и самостоятельных нозологических форм в рамках НХЛ, дополнения классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), с другой стороны, заставляют пересматривать ранее установленные диагнозы и затрудняют проведение крупных проспективных исследований для определения диагностических и терапевтических подходов при ПЛЦНС у детей и подростков. Современные представления о клинических, инструментальных и иммунобиологических особенностях ПЛЦНС у детей основаны на единичных работах, анализирующих небольшие группы больных.

Клиническая картина первичных лимфом центральной нервной системы

Клинические проявления ПЛЦНС характеризуются неврологической манифестацией: повышение внутричерепного давления (головные боли, тошнота, рвота, признаки отека диска зрительного нерва), паралич лицевого и других черепно-мозговых нервов,

снижение зрения, диплопия, дизартрия, атаксия, бульбарный паралич, тетра- и гемипарез, умственная отсталость [1, 6, 8–12]. Реже наблюдаются судороги, потеря зрения, проптоз, слабость мышц нижних и верхних конечностей, нистагм, парестезии, психологические нарушения, вялость и сонливость [1, 12–15]. В-симптомы отсутствуют у 79 % больных [7]. Длительность анамнеза от момента появления первых симптомов до установления диагноза составляет от нескольких недель до 3 мес [4]. Как правило, предварительные клинические диагнозы, с которыми наблюдаются пациенты до морфо-иммунологической верификации опухоли, это менингит, энцефалит, рассеянный склероз.

Методы визуализации в диагностике первичных лимфом центральной нервной системы

Лучевые методы диагностики не позволяют выявить характерные особенности ПЛЦНС, дифференцирующие их от поражений центральной нервной системы (ЦНС) иного генеза. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с гетерогенной группой опухолей ЦНС, метастатическим поражением, демиелинизирующими заболеваниями, а также с последствиями инфекционного и паразитарного генеза. При помощи магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной (КТ) томографий с контрастным усилением можно определить локализацию опухоли, размер, структуру, наличие отека в окружающих тканях и смещение срединных структур головного мозга. В настоящее время методом выбора для диагностики лимфом ЦНС является МРТ. Для ПЛЦНС характерна локализация в головном и/или спинном мозге в виде солидных опухолевых узлов, оболочках ЦНС и структурах глаза [7, 12].

У детей ПЛЦНС могут располагаться локально или мультифокально. Наиболее частые локализации: теменная и лобная доли, мозговые оболочки, мозжечок, гипофиз и гипоталамус. Кроме того, для ПЛЦНС детского возраста более характерны лептоменингеальные поражения, тогда как у взрослых чаще имеет место перивентрикулярное поражение белого вещества головного мозга и базальных ганглиев [1]. В исследовании O. Abal et al. при ПЛЦНС у детей методом нейровизуализации являлась КТ с контрастным усилением, которая позволила выявить характерную гетерогенную структуру опухоли с выраженным отеком и кольцевидным накоплением контрастного препарата по периферии опухолевого образования [1, 6, 16]. Накопление контрастного вещества в виде кольцевидных структур у взрослых встречается реже [17, 18].

Лабораторная диагностика первичных лимфом центральной нервной системы

В общем и биохимическом анализах крови изменений может и не быть. Уровень лактатдегидрогеназы, как правило, в пределах нормальных значений (199–481 Ед/л) [4]. Присутствие в ликворе опухолевых клеток при ПЛЦНС не является обязательным критерием диагноза. Диссеминация опухоли за пределы ЦНС практически не происходит. Случаи вовлечения костного мозга при ПЛЦНС у детей не описаны.

Стандартом морфо-иммунологической диагностики ПЛЦНС является стереотаксическая биопсия, редко — биопсия лептоменингеальных пораженных структур ЦНС, в виде казуистических описаны случаи диагностики ПЛЦНС на аутопсии, а также при помощи иммунофенотипического, цитогенетического или анализа ликвора методом полимеразной цепной реакции. Около 30–35,1 % случаев ПЛЦНС составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), 10–29,7 % — анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), 16–21,6 % — лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц (ЛБЛ), 12–13,5 % — лимфома Беркитта (ЛБ), 5 % — гистиоцитарные опухоли [7, 19–21]. В виде единичных наблюдений описаны варианты ПЛЦНС, при которых определяются иммуногистохимические маркеры вируса Эпштейна–Барр. Клинические особенности ПЛЦНС, локализации поражений, морфо-иммунологические варианты и иммунный статус больных представлены в таблице.

Следовательно, в соответствии с данными наиболее крупных исследований, посвященных ПЛЦНС у детей, в 18,9–29 % случаев отмечена ассоциация лимфом с иммунодефицитами (первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессантов после трансплантации костного мозга). По данным инструментальных методов, при ПЛЦНС характерно мультифокальное поражение (32,4–38 %), реже опухоль локализуется в мозговых оболочках (27,1 %) и долях головного мозга (24,3 %). Редко (менее 10 % наблюдений) ПЛЦНС располагаются в мозжечке, гипофизе и мозолистом теле. Среди морфо-иммунологических вариантов преобладают ДВКЛ и АККЛ [6].

Методы терапии первичных лимфом центральной нервной системы

В настоящее время в мировой литературе вопрос терапии ПЛЦНС у детей и подростков освещен недостаточно, в связи с редкой частотой встречаемости и, соответственно, невозможностью проспективного анализа эффективности терапии в сопоставимых группах [1, 16, 26–29]. Результаты проведенных исследований показали, что при ПЛЦНС используются педиатрические протоколы лечения НХЛ, учитывающие морфо-иммунологический вариант и прогностическую группу риска опухоли [1, 16, 26].

Хирургический метод в лечении ПЛЦНС используется только для стереотаксической биопсии опухо-

Клинические и морфо-иммунологические особенности ПЛЦНС у детей [1, 3, 6, 8, 10, 13–15, 18–20, 22–25]

Clinical and morpho-immunological features of PCNSL in children [1, 3, 6, 8, 10, 13–15, 18–20, 22–25]

Признак Sign	Число больных (n = 37) Number of patients (n = 37)	
	абс. abs.	%
Возраст Age	9,7 года (от 2 до 18 лет) 9.7 years (2–18 years)	
Мужской пол Male	24	64,9
Женский пол Female	13	35,1
Иммуноморфологический вариант: Immunomorphological variant:		
ДВКЛ diffuse large B-cell lymphoma	13	35,1
АККЛ anaplastic large cell lymphoma	11	29,7
В-ЛБЛ precursor B-cell lymphoblastic lymphoma	6	16,2
ЛБ Burkitt's lymphoma	5	13,5
Т-ЛБЛ precursor T-cell lymphoblastic lymphoma	2	5,4
Локализация: Localization:		
мультифокальное поражение multifocal lesion	12	32,4
мозговые оболочки, серп brains, sickle	10	27,1
доли головного мозга (теменная, лобная, затылочная, височная) lobes of the brain (parietal, frontal, occipital, temporal)	9	24,3
мозжечок cerebellum	3	8,1
гипофиз pituitary	2	5,4
мозолистое тело corpus callosum	1	2,7
Иммунный статус: Immune status:		
иммунокомпетентные пациенты immunocompetent patients	30	81,1
иммунокомпрометированные пациенты immunocompromised patients	7	18,9

ли, коррекции явлений внутричерепной гипертензии и декомпрессии. Проведение радикальных операций при ПЛЦНС не показано, поскольку течение послеоперационного периода (с возможными осложнениями) может отложить начало программной полихимиотерапии (ПХТ).

Основными методами лечения ПЛЦНС являются химио- и лучевая терапия (ЛТ), в том числе краниоспинальная. Используемая суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ составляет 40–50 Гр. Однако в связи с кратковременным эффектом ЛТ, высокой частотой ранних рецидивов (61–80 %) и неблагоприятных

последствий, возникающих после проведенной ЛТ (связанных с нейротоксичностью и последующим риском развития вторых злокачественных новообразований), проведение данного вида специфической терапии остается спорным, и в качестве единственного метода не используется [30–32]. Результаты проведенных исследований не показали достоверного преимущества краниальной или краниоспинальной ЛТ в лечебных дозах по сравнению с интенсивной ПХТ при ПЛЦНС у детей [1, 16].

Прогноз при ПЛЦНС у взрослых больных неблагоприятен и 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет от 25 до 40 % [33]. В исследовании O. Abila et al. было показано, что у 10 пациентов детского возраста с ПЛЦНС, получавших только химиотерапию без ЛТ, 5-летняя БСВ составила 70,0 %. Несмотря на то, что число пациентов было небольшим, представленные данные указывают, что выживаемость больных с ПЛЦНС без облучения была приемлемой и, возможно, лучше, чем сообщалось ранее [1].

Совершенствование схем химиотерапии шло по пути включения в протоколы цитостатиков, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Установлено, что метотрексат обладает способностью проникать через него в дозах, превышающих 1000 мг/м² [33]. Оптимальная доза метотрексата при лечении ПЛЦНС четко не определена, хотя в большинстве исследований использовали дозы в диапазоне от 1000 до 8000 мг/м², причем наиболее распространенный вариант – 3500 мг/м². Цитарабин также обладает доказанной эффективностью при ПЛЦНС, особенно в дозах 3000 мг/м² [34–39]. Сочетанное использование высокодозного метотрексата и цитарабина повысило показатели выживаемости больных по сравнению с монотерапией высокодозным метотрексатом, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 64 % по сравнению с 18 % [38].

В 1990–2000-е годы активно внедряются в клиническую практику протоколы терапии ПЛЦНС с включением метотрексата и цитарабина в высоких дозах, а также интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона: FAB/LMB 89, 96; B-NHL-BFM-90, 95; CCG-5961. Из 8 больных, получивших лечение по протоколам FAB/LMB, живы 6 (период наблюдения составил 12–48 мес) [13, 20]. Наиболее длительный период наблюдения за пациентами с ПЛЦНС (до 77 мес) отмечен в литературе при применении ЛТ в СОД 21–50,4 Гр и программной ПХТ, основанной на использовании метотрексата в высоких дозах (5000 мг/м²) и цитарабина (12 000 мг/м² в течение блока терапии). Все 6 пациентов, которым проводились ЛТ и ПХТ, живы. В работе J. H. Yoon et al. для лечения ПЛЦНС у детей использовался протокол FAB/LMB96 (с числом интратекальных введений химиопрепаратов, превышающим 11) и 5-летняя ОВ составила 83,3–85,0 ± 4,0 %, тогда как ЛТ являлась опцией, используемой при лечении рецидивов [4, 7]. Применение ЛТ обсуждается в лечении первичных

больных с ПЛЦНС, у которых морфо-иммунологическим вариантом НХЛ была АККЛ [5, 7, 40].

В исследованиях P. S. Gaynon et al. и E. S. Park et al. представлены результаты терапии ПЛЦНС у 6 детей по протоколам FAB/LMB 96 и CCG-106, все 6 больных живы в течение 9–87 мес после окончания программной ПХТ с интратекальными введениями метотрексата, цитарабина ± преднизолон. Программная ПХТ включала метотрексат в дозе 8000 мг/м², цитарабин 3000 мг/м² (суммарная доза за блок терапии 12 000 мг/м²), а также винкристин, доксорубин, вепезид и дексаметазон. ЛТ, а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в 1-й линии терапии не рекомендованы [41, 42].

Проведение интратекальной или интравентрикулярной терапии в качестве самостоятельного метода лечения ПЛЦНС в настоящее время не показано и может быть рассмотрено только в случаях невозможности проведения программной ПХТ. Современные протоколы ПХТ, основанные на применении высокодозного метотрексата, цитозара включают интратекальные введения метотрексата ± цитозар и преднизолон и являются методом выбора в терапии ПЛЦНС [43]. По мере накопления опыта все больше педиатрических протоколов терапии НХЛ из зрелых В-клеток включают ритуксимаб. Также возможно введение ритуксимаба интратекально, как при ПЛЦНС, так и при поражении ЦНС при В-НХЛ [44, 45].

В случаях рецидива ПЛЦНС применяется ЛТ, а также режимы, основанные на бусульфани, тиотеппе и циклофосфамиде с последующей ТГСК [46]. Иногда отмечена чувствительность ПЛЦНС к высокодозному метотрексату, несмотря на то, что терапия метотрексатом уже проводилась ранее. Но более оправданной является комбинация химиопрепаратов, которые ранее не использовались в лечении и хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Описанные в мировой литературе 2 случая проведения аутологичной ТГСК у детей с рецидивом ПЛЦНС показали, что данный подход оправдан и пациенты остаются в полной ремиссии в течение 55–91 мес [1].

Результаты терапии ПЛЦНС у детей с иммунодефицитами существенно хуже. Так, применение ЛТ и/или ПХТ в комбинации с антиретровирусной терапией существенно повышает степень выраженности энцефалопатии, не позволяя надеяться на благоприятный исход ПЛЦНС – все 10 пациентов детского возраста с ВИЧ-инфекцией и ПЛЦНС умерли [25, 47–52]. В 3 случаях развития ПЛЦНС у детей с первичными иммунодефицитами проведение ПХТ с заместительной терапией иммуноглобулинами и аллогенными Т-клетками позволило получить полные ремиссии продолжительностью 17–122 мес [1, 11].

Непосредственные и отдаленные побочные эффекты после терапии ПЛЦНС обусловлены локализацией лимфомы и длительностью сдавления нервных стволов. Описаны снижение остроты зрения, мышечная слабость и другие проявления неврологического

дефицита, как правило, с выраженной положительной динамикой по сравнению с дебютом заболевания [40].

Несмотря на крайне редкую встречаемость ПЛЦНС у детей, проведены единичные исследования, направленные на определение клинических и иммунобиологических факторов прогноза. Так, в работе A. Attarbaschi et al. было показано, что достоверно снижают ОВ иммунодефицитные состояния, а также наличие множественных опухолевых очагов. Трехлетняя ОВ пациентов без иммунодефицита при ПЛЦНС составляет $92 \pm 8\%$, тогда как все 5 больных с ПЛЦНС с сопутствующим первичным или вторичным иммунодефицитным состоянием умерли [7]. К.М. Braaten et al. был проведен анализ выживаемости пациентов с ПЛЦНС на основании экспрессии опухолевыми клетками BCL-6 (маркер герминального центра лимфоидного фолликула). Было показано, что средняя продолжительность жизни больных при обнаружении BCL-6 составила 101 мес, тогда как при отсутствии BCL-6 – 14,7 мес [53]. Следует отметить, что большинство НХЛ из зрелых В-клеток у детей характеризуются герминальным происхождением.

Заключение

ПЛЦНС – самостоятельная, гетерогенная, высокоагрессивная и очень редкая группа экстракраниальных опухолей у детей. Точная их частота неизвестна, но считается, что она ниже, чем у взрослых и составляет 0,45–1 % всех НХЛ детского и подросткового населения [1, 54, 55]. Примерно у трети больных детей ПЛЦНС ассоциированы с иммунодефицитным состоянием [16, 56, 57]. Маркеры вируса Эпштейна–Барр, как правило, не определяются. Клиническая картина при ПЛЦНС обусловлена локализацией опухоли и представлена общемозговыми и очаговыми симптомами, а также клиническими проявлениями компрессии структур ЦНС.

По данным МРТ для ПЛЦНС отмечено мультифокальное поражение долей и оболочек головного мозга, а также мозжечка. В отличие от большинства НХЛ при ПЛЦНС практически не происходит повышения уровня лактатдегидрогеназы в крови, а также диссеминации за пределы ЦНС.

Среди морфо-иммунологических вариантов ПЛЦНС у детей более трети случаев составляют ДВКЛ, несколько реже – АККЛ и менее 20 % – ЛБЛ и ЛБ. Если ДВКЛ ЦНС является нозологически очерченным вариантом НХЛ, представленным в клас-

сификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2016 г.), то остальные морфо-иммунологические типы НХЛ с первичной локализацией в ЦНС нуждаются в дополнительном изучении с иммунологических и молекулярно-биологических позиций.

Основными методами лечения ПЛЦНС были хирургический, лучевой и химиотерапевтический. В настоящее время показания для хирургического метода – это стереотаксическая или открытая биопсия опухоли для морфо-иммунологической верификации диагноза, а также urgentное разрешение явлений компрессионного синдрома. ЛТ не используется в качестве лечебного метода в 1-й линии при ПЛЦНС (дискутабельными остаются ее роль и место в лечении АККЛ с первичной локализацией в ЦНС), но является частью программы лечения больных, которым невозможно проведение высокоинтенсивной ПХТ. Описаны комбинированные подходы терапии рецидивов ПЛЦНС с применением ЛТ. По мере накопления опыта и совершенствования химиотерапии стало понятным, что включение ЛТ не улучшает результаты лечения детей с ПЛЦНС. Современные программы ПХТ (FAB/LMB и B-NHL-BFM), основанные на системном использовании высокодозного метотрексата и цитарабина с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона (число интратекальных введений составляет 12), являются методом выбора в терапии ПЛЦНС. Эффективность данных протоколов очень высока и 5-летняя ОВ достигает 93 % у иммунокомпетентных больных.

По представленным в литературе единичным публикациям, аутологичная/аллогенная ТГСК не повышают показатели выживаемости первичных больных и могут обсуждаться только в рамках терапии 2-й линии при рецидиве ПЛЦНС.

Таким образом, с учетом крайне редкой встречаемости заболевания, накопление и обобщение опыта по диагностике и лечению ПЛЦНС у детей поможет определить оптимальную тактику терапии, роль и место ритуксимаба в лечении ПЛЦНС зрелоклеточного В-клеточного происхождения, возможности интратекальной терапии ритуксимабом, а также разработать программы, уменьшающие осложнения непосредственно заболевания и проводимого лечения. Объединение и анализ отечественного и зарубежного опыта позволят выделить дополнительные клинические и биологические прогностические факторы при ПЛЦНС с последующим персонифицированным подходом к терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ablo O., Sandlund J.T., Sung L., Brock P., Corbett R., Kirov I., Griffin T.C., Blaser S., Weitzman S. A case series of pediatric primary central nervous system lymphoma: favorable outcome without cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(7):880–5. doi: 10.1002/pbc.20736.
2. Kadan-Lottick N.S., Skluzacek M.C., Gurney J.G. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95(1):193–202. doi: 10.1002/cncr.10643.
3. Kai Y., Kuratsu J., Ushio Y. Primary malignant lymphoma of the brain in childhood. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38(4):232–7. doi: 10.2176/nmc.38.232.
4. Yoon J.H., Kang H.J., Kim H., Lee J.W., Park J.D., Park K.D., Shin H.Y., Ahn H.S. Successful Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma without Irradiation in Children: Single Center Experience. *J Korean Med Sci* 2012;27(11):1378–84. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1378.
5. Thorer H., Zimmermann M., Makarova O., Oschlies I., Klapper W., Lang P., von Stackelberg A., Fleischhack G., Worch J., Juergens H., Woessmann W., Reiter A., Burkhardt B. Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to Non-Hodgkin-Lymphoma Berlin-Frankfurt-Münster protocols for systemic lymphoma. *Haematologica* 2014;99(11):238–41. doi: 10.3324/haematol.2014.109553.
6. Ablo O., Weitzman S. Primary central nervous system lymphoma in children. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E8. doi: 10.3171/foc.2006.21.5.9.
7. Attarbaschi A., Ablo O., Ronceray L., Bansil S., Bomken S., Burkhardt B., Ceppi F., Chiang A.K.S., Dave H., Fedorova A., Henry M., Jazbec J., Kabickova E., Kotecha R.S., Lazic J., Loeffen J., Miakova N., Osumi T., Pillon M., Pourtsidis A., Rigaud C., Tamamyam G., Tandon S., Uyttebroeck A., Verdu-Amoros J., Woessmann W., Wrobel G., Giulino-Roth L. Primary central nervous system lymphoma: initial features, outcome, and late effects in 75 children and adolescents. *Blood Adv* 2019;3(24):4291–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001062.
8. Ablo O., Naqvi A., Ye C., Bhattacharjee R., Shago M., Abdelhaleem M., Weitzman S. Leptomeningeal precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in a child with minimal bone marrow involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(7):469–72. doi: 10.1097/00043426-200407000-00015.
9. Taga T., Sakaue Y., Anzai Y., Takeuchi Y., Ohta S. Pediatric primary leptomeningeal lymphoma treated without cranial radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):477–8. doi: 10.1002/pbc.20704.
10. Uhlenberg B., Reich S., Varnholt V., van Landeghem F.K., Scheer I., Berdel D., von Stackelberg A., von Moers A. Atypical manifestation of childhood primary cerebral lymphoma restricted to the leptomeninges. *Eur J Pediatr* 2005;164(10):653–4. doi: 10.1007/s00431-005-1734-8.
11. Wynn R.F., Arkwright P.D., Haque T., Gharib M.I., Wilkie G., Morton-Jones M., Crawford D.H. Treatment of Epstein-Barr-virus-associated primary CNS B cell lymphoma with allogeneic T-cell immunotherapy and stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2005;6(5):344–6. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70171-6.
12. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С., Абрамов Д.С., Мякова Н.В. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы). *Онкогематология* 2017;12(1):10–6. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16. [Komratova K.A., Abugova Yu.G., Ozerov S.S., Abramov D.S., Myakova N.V. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review). *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2017;12(1):10–6. (In Russ.)].
13. Baleyrier F., Galambrun C., Manel A.M., Guibaud L., Nicolino M., Bertrand Y. Primary lymphoma of the pituitary stalk in an immunocompetent 9-year-old child. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(3):392–5. doi: 10.1002/mpo.1094.
14. Felice M.S., Zubizarreta P.A., Rossi J.G., Rose A., Alfaro E.M., Sackmann-Muriel F. Diagnosis and successful treatment of childhood primary leptomeningeal lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(5):361–3. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(200005)34:5<361::aid-mpo10>3.0.co;2-z.
15. Brennan K.C., Lowe L.H., Yeane G.A. Pediatric central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1695–7. PMID: 16091516.
16. Ablo O., Weitzman S., Blay J.Y., O'Neill B.P., Abrey L.E., Neuwelt E., Doolittle N.D., Baehring J., Pradhan K., Martin S.E., Guerrero M., Shah S., Ghesquieres H., Silver M., Betensky R.A., Batchelor T. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Clin Cancer Res* 2011;17(2):346–52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1161.
17. Schulman H., Hertzanu Y., Maor E., Hadar A. Primary lymphoma of brain in childhood. *Pediatr Radiol* 1991;21(6):434–5. doi: 10.1007/BF02026681.
18. Ciftci E., Erden I., Akyar S. MR findings of primary central nervous system lymphoma in a child. A case report. *Acta Radiol* 1998;39(6):727–9. doi: 10.3109/02841859809175506.
19. Al-Ghamdi H., Sabbah R., Martin J., Patay Z. Primary T-cell lymphoma of the brain in children: a case report and literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(4):341–3. doi: 10.1080/088800100276343.
20. Uetsuka S., Kajiura K., Suehiro E., Nishizaki T., Ito H., Kawasaki K. T cell malignant lymphoma in the central nervous system after acute lymphoblastic leukemia in a child. *Childs Nerv Syst* 1999;15(9):486–9. doi: 10.1007/s003810050445.
21. Tomlinson F.H., Kurtin P.J., Suman V.J., Scheithauer B.W., O'Fallon J.R., Kelly P.J., Jack C.R., O'Neill B.P. Primary intracerebral malignant lymphoma: a clinicopathological study of 89 patients. *J Neurosurg* 1995;82(4):558–66. doi: 10.3171/jns.1995.82.4.0558.
22. Kim H.J., Ha C.K., Jeon B.S. Primary leptomeningeal lymphoma with long-term survival: a case report. *J Neurooncol* 2000;48(1):47–9. doi: 10.1023/a:1006457415610.
23. Shehu B.B. Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting with proptosis. *Ann Trop Pediatr* 2003;23:319–20. doi: 10.1179/02724930322705812.
24. Haldorsen I.S., Aarseth J.H., Hollender A., Larsen J.L., Espeland A., Mella O. Incidence, clinical features, treatment and outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway. A ten-year national survey. *Acta Oncol* 2004;43(6):520–9. doi: 10.1080/02841860410015640.
25. Fallo A., De Matteo E., Preciado M.V., Cerqueiro M.C., Escoms S., Chabay P., López E. Epstein-Barr virus associated with primary CNS lymphoma and disseminated BCG infection in a child with AIDS. *Int J Infect Dis* 2005;9(2):96–103. doi: 10.1016/j.ijid.2004.05.008.
26. Porto L., Kieslich M., Schwabe D., Yan B., Zanella F.E., Lanfermann H. Central nervous system lymphoma in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(3):235–46. doi: 10.1080/08880010590921612.
27. Blay J.Y., Ongolo-Zogo P., Sebban C., Carrie C., Thiesse P., Biron P. Primary cerebral lymphomas: unsolved issues regarding first-line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. *The FNCLCC. French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:39–44. PMID: 10707777.
28. Said J.A., Waters B.G., Cousens P., Stevens M.M. Neuropsychological sequelae of central nervous system prophylaxis in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Consult Clin Psychol* 1989;57(2):251–6. doi: 10.1037//0022-006x.57.2.251.
29. Shiozawa Y., Kiyokawa N., Fujimura J., Suzuki K., Yaita Y., Fujimoto J., Saito M., Yamashiro Y. Primary malignant lymphoma of the central nervous system in an immunocompetent child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(10):561–4. doi: 10.1097/01.mph.0000184570.70222.c5.
30. Bessell E.M., López-Guillermo A., Villá S., Verger E., Nomdedeu B., Petit J., Byrne P., Montserrat E., Graus F. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002;20(1):231–6. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.231.
31. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H., Nelson J.S., Newall J., Kerman H.D., Thomson J.W., Murray K.J. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):9–17. doi: 10.1016/0360-3016(92)90538-s.
32. Löning L., Zimmermann M., Reiter A., Kaatsch P., Henze G., Riehm H., Schrappe M. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95(9):2770–5. PMID: 10779419.
33. McAllister L.D., Doolittle N.D., Guastadise P.E., Kraemer D.F., Lacy C.A., Crossen J.R., Neuwelt E.A. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46(1):51–60; discussion: 60–1. PMID: 10626935.
34. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3144–50. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3144.
35. Watanabe T., Katayama Y., Yoshino A., Komine C., Yokoyama T., Fukushima T. Long-term remission of primary central nervous system lymphoma by intensified methotrexate chemotherapy. *J Neurooncol* 2003;63(1):87–95. doi: 10.1023/a:1023760824739.

36. Ferreri A.J., Abrey L.E., Blay J.Y., Borisch B., Hochman J., Neuwelt E.A., Yahalom J., Zucca E., Cavalli F., Armitage J., Batchelor T. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2407–14. doi: 10.1200/JCO.2003.01.135.
37. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M., Martelli M., Pangalis G.A., Frezzato M., Cabras M.G., Fabbri A., Corazzelli G., Ilariucci F., Rossi G., Soffietti R., Stelitano C., Vallisa D., Zaja F., Zoppegno L., Aondio G.M., Avvisati G., Balzarotti M., Brandes A.A., Fajardo J., Gomez H., Guarini A., Pinotti G., Rigacci L., Uhlmann C., Picozzi P., Vezzulli P., Ponzoni M., Zucca E., Caligaris-Cappio F., Cavalli F.; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(9700):1512–20. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.
38. Ferreri A.J., Reni M., Pasini F., Calderoni A., Tirelli U., Pivnik A., Aondio G.M., Ferraresi F., Gomez H., Ponzoni M., Borisch B., Berger F., Chassagne C., Iuzzolino P., Carbone A., Weis J., Pedrinis E., Motta T., Jouvett A., Barbui T., Cavalli F., Blay J.Y. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513–20. doi: 10.1212/wnl.58.10.1513.
39. Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A., Schulz H., Engert A., Diehl V., Zellner A., Schackert G., Reichmann H., Kroschinsky F., Vogt-Schaden M., Egerer G., Bode U., Schaller C., Deckert M., Fimmers R., Helmstaedter C., Atasoy A., Klockgether T., Schlegel U. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4489–95. doi: 10.1200/JCO.2003.04.056.
40. Williams D., Mori T., Reiter A., Woessman W., Rosolen A., Wrobel G., Zsiros J., Uyttebroeck A., Marky I., Le Deley M.C., Brugieres L.; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: results from a multicentre European and Japanese study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):E118–21. doi: 10.1002/pbc.24591.
41. Gaynon P.S., Steinherz P.G., Bleyer W.A., Ablin A.R., Albo V.C., Finklestein J.Z., Grossman N.J., Novak L.J., Pyesmany A.F., Reaman G.H. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2234–42. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2234.
42. Park E.S., Kim H., Lee J.W., Lim J.Y., Kang H.J., Park K.D., Shin H.Y., Ahn H.S. Treatment outcomes in children with Burkitt lymphoma and L3 acute lymphoblastic leukemia treated using the lymphoma malignancy B protocol at a single institution. *Korean J Hematol* 2011;46(2):96–102. doi: 10.5045/kjh.2011.46.2.96.
43. Khan R.B., Shi W., Thaler H.T., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58(2):175–8. doi: 10.1023/a:1016077907952.
44. Wada-Shimosato Y., Ikeda J., Tsujimoto S.I., Sasaki K., Yanagimachi M., Kajiura R., Shiba N., Murata H., Kawahara N., Yamanaka S., Tanoshima R., Ito S. Intraventricular Rituximab in Pediatric CD20-positive Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(7):571–3. doi: 10.1097/MPH.0000000000001291.
45. Doorduyn J.K., van Imhoff G.W., van der Holt B., Schouten H.C., Schaafsma M.R., MacKenzie M.A., Baars J.W., Kersten M.J., Lugtenburg P.J., van den Bent M.J., Enting R.H., Spoelstra F.M., Poortmans P., Bromberg J.E.C. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. *Hematol Oncol* 2017;35(4):497–503. doi: 10.1002/hon.2342.
46. Soussain C., Suzan F., Hoang-Xuan K., Cassoux N., Levy V., Azar N., Belanger C., Achour E., Ribrag V., Gerber S., Delattre J.Y., Leblond V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(3):742–9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.
47. Anderson D.W., Macher A.M., Shanks D., Birx D., Pezeshkpour G., Parisi J., Klein M., Clark G., Fischer G.W. Case for diagnosis. *AIDS. Mil Med* 1987;152(6):M33–40. PMID: 3112612.
48. Cocchi P., Calabri G., Salvi G., Nieri R., De Martino M., Di Lollo S. AIDS-associated lymphoma of the brain in a child. *Pediatrics* 1988;82(4):678–9. PMID: 3174327.
49. Dickson D.W., Belman A.L., Park Y.D., Wiley C., Horoupian D.S., Llena J., Kure K., Lyman W.D., Morecki R., Mitsudo S. Central nervous system pathology in pediatric AIDS: an autopsy study. *APMIS Suppl.* 1989;8:40–57. PMID: 2736140.
50. Epstein L.G., DiCarlo F.J., Joshi V.V., Connor E.M., Oleske J.M., Kay D., Koenigsberger M.R., Sharer L.R. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988;82(3):355–63. PMID: 3261418.
51. Goldstein J., Dickson D.W., Rubenstein A., Woods W., Mincer F., Belman A.L., Davis L. Primary central nervous system lymphoma in a pediatric patient with acquired immune deficiency syndrome. Treatment with radiation therapy. *Cancer* 1990;66(12):2503–8. doi: 10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2503::aid-cnrc2820661210>3.0.co;2-6.
52. Katz B.Z., Andiman W.A., Eastman R., Martin K., Miller G. Infection with two genotypes of Epstein-Barr virus in an infant with AIDS and lymphoma of the central nervous system. *J Infect Dis* 1986;153(3):601–4. doi: 10.1093/infdis/153.3.601.
53. Braaten K.M., Betensky R.A., de Leval L., Okada Y., Hochberg F.H., Louis D.N., Harris N.L., Batchelor T.T. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(3):1063–9. PMID: 12631608.
54. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M.J. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106–30. doi: 10.3322/canjclin.56.2.106.
55. Salzburg J., Burkhardt B., Zimmermann M., Wachowski O., Woessmann W., Oeschli I., Klapper W., Wacker H.H., Ludwig W.D., Niggli F., Mann G., Gadner H., Riehm H., Schrappe M., Reiter A. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3915–22. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0700.
56. Hochberg F.H., Baehring J.M., Hochberg E.P. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(1):24–35. doi: 10.1038/ncpneu0395.
57. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43(3):199–201. doi: 10.1023/a:1006290032052.

Статья поступила в редакцию: 31.01.2021. Принята в печать: 18.02.2021.

Article was received by the editorial staff: 31.01.2021. Accepted for publication: 18.02.2021.

Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы)

Е.С. Котова, А.А. Яровой, Д.П. Володин, А.В. Котельникова

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

Контактные данные: Елена Сергеевна Котова elenkotenko@gmail.com

Данный обзор литературы посвящен проблеме брахитерапии у больных ретинобластомой и включает обобщенные данные об истории развития метода и его эффективности, технике операции, видах офтальмоаппликаторов и радиоизотопов, рекомендуемых дозах облучения и возможных осложнениях. Особое внимание в данной статье уделено изотопам рутения (^{106}Ru) и стронция (^{90}Sr) ввиду их использования на территории Российской Федерации. Для формирования обзора были использованы отечественные и зарубежные источники литературы, опубликованные в период с 1931 г. по настоящее время.

Ключевые слова: ретинобластома, брахитерапия, офтальмоаппликатор, рутений-106, стронций-90, йод-125

Для цитирования: Котова Е.С., Яровой А.А., Володин Д.П., Котельникова А.В. Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):50–6.

Retinoblastoma brachytherapy (literature review)

E.S. Kotova, A.A. Yarovoy, D.P. Volodin, A.V. Kotelnikova

National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia

This literature review is devoted to the problem of brachytherapy for retinoblastoma and includes generalized data of the method's history and efficacy, surgical technique, types of eye plaques and radioisotopes, recommended radiation doses and possible complications. Special attention in this review is placed to the ^{106}Ru and ^{90}Sr plaques as they are in the use on Russian Federation territory. Were used domestic and foreign sources of literature published in the period from 1931 to the present to form the review.

Key words: retinoblastoma, brachytherapy, eye applicator, ^{106}Ru , ^{90}Sr , ^{125}I

For citation: Kotova E.S., Yarovoy A.A., Volodin D.P., Kotelnikova A.V. Retinoblastoma brachytherapy (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):50–6.

Информация об авторах

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

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; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Д.П. Володин: врач-ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-код: 7404-9620

А.В. Котельникова: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-код: 1077-4405

Information about the authors

E.S. Kotova: Ophthalmologist, Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology 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; <https://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-code: 9605-2491

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), Head of Ocular Oncology and Radiology 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; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

D.P. Volodin: Fellow Department Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-code: 7404-9620

A.V. Kotelnikova: Ophthalmologist, Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-code: 1077-4405

Вклад авторов

Е.С. Котова: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Д.П. Володин: обзор публикаций по теме статьи

А.В. Котельникова: написание текста рукописи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

E.S. Kotova: development of the concept and article design, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

A.A. Yarovoy: development of the concept and article design, scientific edition of the article

D.P. Volodin: review of publications on the topic of the article

A.V. Kotelnikova: writing the text of the article, preparation of a list of references

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

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

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль органа зрения, поражающая сетчатую оболочку, является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей и составляет около 3 % всех педиатрических злокачественных новообразований [1]. РБ, как правило, встречается у детей до 5 лет, чаще в возрасте от 0 до 1 года [2].

Первое описание РБ датируется 1809 г. и принадлежит J. Wardrop, который впервые применил энуклеацию в качестве метода лечения [3]. Важнейший этап в органосохраняющем лечении наступил в 1950-х годах и был связан с внедрением в клиническую практику дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [4]. Данный метод лечения впервые позволил добиться сохранения глаза при достижении полной регрессии опухоли. ДЛТ являлась основным методом органосохраняющего лечения РБ на протяжении практически полувека, тогда как энуклеация применялась только в далеко зашедших случаях и при развитии вторичных изменений глазного яблока (субатрофия, тотальная отслойка сетчатки) [5].

Однако после многолетнего опыта применения ДЛТ было признано, что лучевое воздействие значительно увеличивает риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения, а также постлучевой деформации орбиты [6, 7]. С появлением в 1990-х годах полихимиотерапии (ПХТ) и ее внедрением в клиническую практику ДЛТ перестала применяться как основной метод лечения РБ [8]. Несмотря на большие успехи ПХТ, в ряде случаев она сопровождается развитием нежелательных системных побочных эффектов, таких как панцитопения, ото- и нефротоксичность и др., и не позволяет добиться полной регрессии опухоли на более поздних стадиях заболевания [9].

Новой вехой в истории лечения РБ стало появление локальной химиотерапии (ХТ) — селективной интраартериальной ХТ (СИАХТ), позволяющей доставить химиопрепарат непосредственно в глазную артерию, минуя другие органы и системы, и интравитреальной ХТ (ИВХТ), позволяющей воздействовать на витреальные опухолевые отсеки [10, 11]. Данные методики в сочетании с локальными офтальмологическими методами — брахитерапией (БТ), криодеструкцией (КД), лазерной транспупиллярной термотерапией (ТТТ) — позволили увеличить выживаемость пациентов до 100 %, при этом в 99 % случаев у детей, получающих лечение, удалось сохранить хотя бы один глаз [12].

В настоящее время одну из ключевых ролей в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ

играет БТ [13–16]. БТ — метод контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками.

Идея контактного облучения опухоли была впервые предложена Р. Moore и Н. Stallard в 1929 г. В то время лечение осуществлялось путем имплантации радоновых стержней непосредственно в опухоль [17]. Позднее Н. Stallard усовершенствовал методику, спроектировав аппликаторы для склеральной фиксации и предложив заменить радон (Rn-222) на радий (Ra-226) и кобальт (Co-60) [18, 19]. За всю историю применения БТ в лечении РБ использовались офтальмоаппликаторы (ОА) с изотопами ⁶⁰кобальта (Co-60), ¹⁹²иридия (Ir-192), ¹⁰³палладия (Pd-103), ¹²⁵йода (I-125), ¹⁰⁶рутения (Ru-106) и ⁹⁰стронция (Sr-90) [16]. Не все из них получили широкое распространение ввиду ряда причин, которые будут рассмотрены далее.

Co-60 использовался только на начальном этапе развития БТ [20, 21]. Отказ от использования данного изотопа был обусловлен его высокими энергетическими характеристиками, что приводило к увеличению дозы облучения тканей и медицинского персонала [22, 23].

P. Lommatzsch впервые применил ОА с рутением (Ru-106 + Rh-106 (родий)) для проведения БТ у детей с РБ, в свою очередь R. Sealy впервые использовал I-125 для лечения интраокулярных опухолей [24, 25]. ОА с данными изотопами получили наиболее широкое распространение ввиду их эффективности и относительно высокой радиационной безопасности [26].

В настоящее время БТ зачастую используется в качестве вторичного метода лечения — после предшествующей ХТ в целях консолидации опухоли [27, 28] либо при рецидиве или неполной регрессии опухоли после неэффективного локального лечения (например, КД или ТТТ) [29]. Однако в случае монофокального поражения БТ может применяться в качестве первичного метода лечения, при этом полной клинической регрессии опухоли, по данным С. Shields, удается достичь в 84 % случаев [30]. По данным Н. Abouzeid, в случае резистентности к ХТ [15] или ДЛТ [29, 31] БТ является методом выбора, при этом эффективность лечения достигает 61 % [32].

По данным Американского общества БТ, ведущие офтальмоонкологические центры Северной Америки в настоящее время используют ОА с I-125 и Pd-103 [16]. Указанные изотопы являются источниками низкоэнергетического гамма-излучения и оказывают меньшее повреждающее воздействие на окружающие ткани по сравнению с изотопами, которые использо-

вались в первой половине XX века, такими как Co-60 [33]. Рекомендуемая толщина опухоли при БТ с I-125 и Pd-103 должна составлять не более 8 мм, протяженность — не более 18 мм, рекомендуемая апикальная доза — 40–50 Гр, склеральная доза варьирует от 100 до 188 Гр. В результате лечения контроль над опухолью удается достичь в 83–96 % случаев, сохранить глаз — в 60–82 %, рецидив заболевания наблюдается в 13–20 %, доля энуклеаций составляет 6–18 % [16, 30, 34–38].

К факторам риска продолженного роста опухоли после БТ с I-125, по мнению ряда авторов, относятся наличие витреальных опухолевых отсеков, большой размер опухоли, предшествующая ДЛТ, низкие апикальные дозы (менее 35 Гр), а также возраст пациента (более 1 года) и мужской пол [35, 36, 39]. При этом было показано, что предшествующая локальная терапия не снижает эффективности отсроченной БТ и не является фактором риска для развития рецидива заболевания [39].

ОА с изотопом Ru-106 используются на территории Европы, Японии и России [16]. В отличие от изотопов I-125 и Pd-103 Ru-106 является источником β -излучения и характеризуется более быстрым падением поглощенной дозы в тканях, что обуславливает меньшее лучевое воздействие на окружающие структуры глаза и в результате уменьшает частоту возникновения осложнений [23, 33]. Кроме того, в сравнении с I-125 Ru-106 является экономически более выгодным, что объясняется более длительным периодом его полураспада — около 1 года [32].

Рутениевые ОА рекомендуются для лечения очагов РБ проминенцией не более 5 мм, что обусловлено энергетическими характеристиками данного изотопа [23, 32, 40] и диаметром основания не более 8 ДД (12 мм) [32, 41, 42]. Допустимым является наличие витреальных опухолевых отсеков на высоту не более 2 мм от поверхности опухоли [16]. При этом, по данным А. Schueler, полной регрессии удается достичь в 89 % случаев [40].

Существуют различные виды рутениевых ОА, отличающиеся формой (например, с дополнительной вырезкой для зрительного нерва) и диаметром рабочей поверхности, которая варьирует от 8 до 22 мм [32, 43–45]. Толщина рутениевых ОА составляет всего 1 мм в отличие от йодных ОА, толщина которых составляет 3 мм, что является явным преимуществом, например, при лечении новорожденных [43, 46]. В 2004 г. появилась работа о создании бинуклидных ОА с Ru-106 и I-125. Данный вид ОА подходит для лечения опухолей высотой 6,5–9 мм, что стало доступным благодаря присутствию изотопов йода. В то же время по сравнению с йодными ОА удается снизить поглощенную дозу облучения на окружающие ткани. По мнению авторов, бинуклидные ОА могут стать альтернативой применения йодных ОА [47].

Размер ОА определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Рекомендуется подбирать ОА

таким образом, чтобы рабочая поверхность полностью покрывала основание опухоли. По мнению Н. Abouzeid, необходим запас в 1 мм с каждой стороны от края очага [32]. В случае наличия витреальных опухолевых отсеков при расчете оптимальной дозы облучения необходимо делать поправку, добавляя к вершине опухоли минимум 1 мм [32, 40, 48]. Следует отметить, что избыточное покрытие опухолевого очага увеличивает зону хориоретинальной атрофии, повышает лучевую нагрузку и не является общепринятой практикой.

Методика подшивания ОА является отработанной и общепринятой во всем мире [16, 32, 40, 48], данная операция у детей проводится под общей анестезией. Локализация опухоли осуществляется методом непрямой офтальмоскопии либо трансллюминации, при необходимости применяется склеральная компрессия. Далее проводится маркировка границ опухоли на склере. ОА фиксируется к склере двумя швами, проведенными через его кольца. При необходимости глазные мышцы пересекаются и сшиваются поверх ОА. Центрирование ОА осуществляется с помощью непрямой офтальмоскопии. Далее накладывается непрерывный конъюнктивальный шов. Удаление ОА осуществляется по истечении рассчитанного заранее времени экспозиции.

Ввиду беспигментного характера РБ существуют определенные сложности в маркировке границ опухоли и, как следствие, возникает необходимость в дополнительных хирургических манипуляциях, например склерокомпрессии, в случае ее периферического расположения [32]. В литературе имеются единичные упоминания успешного повторного применения БТ [30, 32, 40, 41] и лечения очагов, расположенных на крайней периферии вдоль *ora serrata* [41, 49].

Апикальная доза для рутениевых ОА составляла 50 Гр, но после 1997 г. она была увеличена до 70 Гр, в связи с высоким риском рецидивирования, согласно рекомендациям производителя (BEBIG Isotopen und Medizintechnik GmbH, Берлин, Германия) [40].

На основании российских клинических рекомендаций по РБ при использовании Ru-106 апикальная доза должна составлять не менее 80–90 Гр [50]. В проанализированных зарубежных источниках рекомендуемые апикальные дозы находятся в диапазоне от 40 до 88 Гр [32, 40, 43, 46]. Следует отметить, что при средних апикальных дозах 88–138 Гр эффективность БТ составляет 87–100 %, а доля рецидивов РБ — от 1,9 до 6,7 % (таблица). Расхождение с этими данными в виде низкой эффективности (33,7–59 %), высокого процента рецидивов (26,9 %) и проведенных энуклеаций (46,7 %) наблюдалось в работах Н. Abouzeid и N. Murakami, что, скорее всего, было обусловлено снижением средней апикальной и склеральной дозы до 47,4–51,7 Гр и 153–162,3 Гр соответственно [32, 46]. Однако стоит заметить, что столь разрозненные сведения и малое число публикаций не позволяют адекватно оценить эффективность БТ по данным литературы.

БТ с Ru-106

Brachytherapy with 106Ru

Автор, год <i>Author, year</i>	Число пациентов <i>Number of patients</i>	Количество глаз (опухолевых очагов) <i>Number of eyes (tumors)</i>	Средняя толщина опухоли, мм <i>Median tumor height, mm</i>	Средняя протяженность опухоли, мм <i>Median tumor diameter, mm</i>	Средняя апикулярная доза, Гр <i>Median dose at apex, Gy</i>	Средняя склеральная доза, Гр <i>Median dose at sclera, Gy</i>	Период наблюдения, мес <i>The follow-up period, month</i>	Результаты лечения <i>Treatment results</i>	Осложнения после БТ <i>Brachytherapy-related complications</i>
Schueler et al., 2006	134	140 (175)	3,7 ± 1,4 (1,0–7,6)	5,0 ± 2,8 (1,0–15,0) ДД/DD	138 ± 67 (46–516)	419 ± 207 (62–1272)	58 ± 40 (0,1–186)	П/р (C/r) – 94 % Сохранение глаза (eye retention) – 89 % Рецидив (relapse) – 6,3 %	Гемофтальм (VH) – 45 %; постлучевая РП (radiation retinopathy) – 20,7 % З/к (cataract) – 19,3 % Экссудативная ОС (exudative RD) – 11,4 % ОН (ON) – 10,7 %
Schueler et al., 2006	13	13 очагов <i>13 foci</i>	1,5 (0,5–2,3)	2,3 (1,0–4,0)	88	213 (148–458)	1,7 (0,6–2,6) лет/years	П/р (C/r) – 100 %	Не наблюдались <i>Was not observed</i>
Abouzeid et al., 2007	39	41 (63)	3,6 (1,5–6,0)	8,0 (0,2–13,0)	51,7 (45,2–82)	153 (71,6–370)	12	Л/к (T/c) – 59–73 % Сохранение глаза (eye retention) – 76 % Рецидив (relapse) – 26,9 %	ОС (RD) – 17,1 % З/к (cataract) – 9,7 % ПРП (proliferative retinopathy) – 2,4 %
Murakami et al., 2012	85	90 (101)		5 (0,5–22) ДД/DD	47,4 (24,3–86,1)	162,3 (61,3–950,0)	72,8 (12,2–130)	Л/к (T/c) – 33,7 % Сохранение глаза (eye retention) – 58,7 %	Гемофтальм (VH) – 37,8 % З/к (cataract) – 25,6 % ОС (RD) – 13,3 % ПРП (proliferative retinopathy) – 6,7 % Рубеоз радужки (rubeosis iris) – 2,2 %
А.А. Яровой и соавт., 2016 А.А. Yarovoy et al., 2016	139	72 очага <i>72 foci</i>	2,9 (0,8–7)	6,8 (2,8–12,3)	89 (44–166)	348 (114–850)	27 (2–72)	* П/р (C/r) – 87 % Ч/р (P/r) – 20 % Рецидив (relapse) – 1,9 %	НПРП (non-proliferative retinopathy) – 19 % Частичный гемофтальм (partial VH) – 15 % Тотальный гемофтальм (total VH) – 3 % Папиллопатия (papillopathy) – 11 % ПРП (proliferative retinopathy) – 4 % Экссудативная ОС (exudative RD) – 2 % З/к (cataract) – 3 %
С.В. Саакян, В.В. Вальский, 2018 S.V. Saakyan, V.V. Valskiy, 2018	93		2,74 ± 1,81 (1–6,4)	6,27 ± 3,7	107,4 (69–168)	504,4 (максимум/ max – 841)	51 (22–84)	* П/р (C/r) – 93,3 % Рецидив (relapse) – 6,7 %	Гемофтальм (VH) – 1 случай ОС (RD) – 1 Гемофтальм в сочетании с ОС (VH with RD) – 1

Примечание. ДД – диаметр диска; П/р – полная регрессия; Ч/р – частичная регрессия; Л/к – локальный контроль; РП – ретинопатия; З/к – заднекапсулярная катаракта; ОС – отслойка сетчатки; ОН – оптическая нейропатия; ПРП – пролиферативная ретинопатия; НПРП – непролиферативная ретинопатия; * – результаты лечения представлены совместно с ОА со Sr-90.

Note. DD – disc diameter; C/r – complete regression; P/r – partial regression; T/c – tumor control; RD – retinal detachment; VH – vitreous hemorrhage; ON – optic neuropathy; * – treatment results are presented together with ophthalmic applicators with ⁹⁰Sr.

По данным А. Schueler, к факторам риска рецидива РБ после БТ с изотопом рутения относятся предшествующая ДЛТ и наличие витреальных опухолевых отсеков. Похожие выводы были сделаны в исследованиях с изотопом йода [35, 36, 39]; в свою очередь, повторное облучение глаза, диаметр основания опухоли более 8 ДД, а также использование ОА диаметром 20 мм являются факторами риска энуклеации после БТ [43].

Эффект после БТ оценивается по следующим паттернам регрессии, описанным Е. Dunphy: I тип — полная регрессия опухоли с формированием кальцината; II тип — частичная регрессия без кальцината; III — частичная регрессия с формированием кальцината в толще опухоли; IV тип — полная регрессия опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца [15, 51]. Успешными исходами считаются I и IV типы регрессии, II и III являются факторами риска рецидива РБ ввиду возможного наличия в структуре рубцовой ткани высокодифференцированных опухолевых клеток с низкой митотической активностью, обладающих радиорезистентностью [40, 41, 52]. После БТ с Ru-106 I тип регрессии наблюдался в 33,6–38 % случаев, II — в 0,6–9 %, III — в 11,8–18 %, IV — в 31–54,0 % [15, 40]. В сравнении с рутением после БТ с изотопом йода I тип регрессии наблюдался в 11–29 % случаев, II — в 6 %, III — в 33–43 %, IV — в 11–56 % [35, 36].

По данным литературы, ОА со Sr-90 применяются только на территории России [16, 41]. Данный изотоп, как и Ru-106, является источником β -излучения, однако обладает меньшей проникающей способностью электронов и может облучать опухоли высотой не более 4 мм, что обусловлено различными физическими свойствами данных изотопов [53]. Максимальная энергия β -излучения, которая выделяется при распаде рутения до родия, составляет 3,53 МэВ, при распаде стронция до иттрия данный показатель составляет 2,27 МэВ [16].

Рекомендуемые апикальные дозы для БТ со Sr-90 варьируют в диапазоне от 115–130 до 180–200 Гр [14, 48]. По данным двух независимых исследований, проведенных на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, средняя апикальная доза для ОА со Sr-90 составила 190 и 142,1 Гр, средняя склеральная доза — 757 и 751,3 Гр соответственно. При этом средние параметры облученных очагов были сопоставимы по толщине (2,74–2,9 мм) и протяженности (6,27–6,8 мм) [13, 41]. При этом отдельно эффективность Sr-90 в данных исследованиях не учитывалась и была представлена в обобщенных результатах совместно с Ru-106.

После БТ с Ru-106 наблюдались следующие осложнения: гемофтальм различной степени выраженности (15–45 %), непролиферативная ретинопатия (19–20,7 %), пролиферативная ретинопатия (2,4–6,7 %), экссудативная отслойка сетчатки (2–17,1 %), оптическая нейропатия (10,7–11 %), заднекапсулярная катаракта (3–25,6 %), неоваскуляризация (рубхоз) радужки (2,2 %). В случае использования рутениевых ОА с диаметром рабочей поверхности 8 мм осложнения не наблюдались, что, по мнению авторов, обусловлено снижением суммарной дозы облучения [43]. После повторной БТ с изотопом стронция осложнение в виде частичного гемофтальма наблюдалось только в 1 случае [41].

Предшествующая ДЛТ либо повторная БТ в результате увеличения суммарной дозы облучения, а также проведение БТ менее чем через 2,5 мес после СИАХТ являются важными факторами риска развития радиоиндуцированных осложнений [40, 41, 46, 54]. Помимо предшествующей локальной терапии важную роль в развитии осложнений играют увеличение склеральной дозы облучения более 1200 Гр [13, 46] и локализация опухоли в центральных отделах глазного дна, вблизи диска зрительного нерва [41].

В сравнении с рутением и стронцием гамма-излучение изотопа йода обладает большей энергией и проникающей способностью, что обуславливает более высокий процент осложнений: 18,2–40 % — непролиферативная ретинопатия, 11–27,3 % — пролиферативная ретинопатия, 54 % — гемофтальм, 16–23 % — оптическая нейропатия (папиллопатия), 16–33 % — макулопатия, 9,1–43 % — заднекапсулярная катаракта, 8 % — неоваскуляризация (рубхоз) радужки, 7 % — вторичная глаукома [35–37].

По данным отечественной литературы, высокой эффективностью в лечении радиоиндуцированных осложнений (гемофтальма, нейроретинопатии) обладает ретробульбарная инфузионная терапия. Данная методика представляет собой катетеризацию ретробульбарного пространства с установкой катетера на 7–12 дней и последующим введением лекарственных препаратов через установленный катетер [55]. В зарубежной литературе консервативное лечение постлучевых осложнений не описано, методом выбора при условии стойкой и полной регрессии опухоли является хирургическое лечение: микроинвазивная витрэктомия для лечения радиоиндуцированного гемофтальма, пролиферативной ретинопатии, отслойки сетчатки, а также факоаспирация при развитии лучевой катаракты. Однако данный подход может использоваться только в исключительных случаях, так как сопровождается высоким риском экстраокулярной диссеминации опухоли, а также риском метастазирования во время проведения хирургического вмешательства [56, 57].

Заключение

БТ занимает важное место в современной системе органосохраняющего лечения РБ. Данная методика показывает высокую эффективность в лечении очагов различных размеров и локализации и может применяться не только в случае рецидивных и резистентных форм РБ, но и в качестве первичного метода лечения.

По мнению ряда авторов, БТ с Ru-106 и Sr-90, является высокоэффективным методом лечения РБ и имеет ряд преимуществ перед другими изотопами, в частности I-125.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(2):41–7. [Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(2):41–7. (In Russ.)].
- Fabian I.D., Onadim Z., Karaa E., Duncan C., Chowdhury T., Scheimberg I., Ohnuma S.I., Reddy M.A., Sagoo M.S. The management of retinoblastoma. *Oncogene* 2018;37(12):1551–60. doi: 10.1038/s41388-017-0050-x.
- Bagshaw M.A., Kaplan H.S. Supervoltage Linear Accelerator Radiation Therapy. *Radiology* 1966;86(2):242–6. doi: 10.1148/86.2.242.
- Reese A.B., Ellsworth R.M. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963;67:164–72. PMID: 13973597.
- Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E., Abramson D.H., Seddon J.M., Stovall M., Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.054.
- Kim J.-Y., Park Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1478. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1478.
- Kingston J.E., Hungerford J.L., Madreperla S.A., Plowman P.N. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114(11):1339. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140539004.
- Shields C.L., Kaliki S., Rojanaporn D., Al-Dahmash S., Bianciotto C.G., Shields J.A. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(3):202–9. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283524130.
- Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9(2):69–73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6.
- Seregard S., Kock E., Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol* 1995;79(2):194–5. doi: 10.1136/bjo.79.2.194.
- Abramson D.H., Shields C.L., Munier F.L., Chantada G.L. Treatment of Retinoblastoma in 2015. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(11):1341. doi: 10.1001/jamaophthol.2015.3108.
- Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. Альманах клинической медицины 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136. [Saakyan S.V., Valskiy V.V. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2018;46(2):132–6. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горюцова 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 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.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горюцова 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 after polychemotherapy. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2014;(1):79–84. (In Russ.)].
- Simpson E.R., Gallie B., Laperriere N., Beiki-Ardakani A., Kivelä T., Raivio V., Heikkonen J., Desjardins L., Dendale R., Mazal A., Bornfeld N., Sauerwein W., Flüehs D., Brualla L., Honavar S.G., Reddy V.A.P., Suzuki S., Murakami N., Saakyan S., Valskiy V., Amiryani A., Seregard S., All-Eriksson C., Hjelmqvist L., Lundell G., Sinclair G., Lundell M., Damato B., Errington R.D., Mayles P., Mayles H., Bergstrom C., Grossniklaus H., Crocker I., Butker E., Wilson M., Haik B., Geischen H., Patra P., Duker J., Mignano J., Rivard M., Finger P.T., Semenova E., Choi W., Kalach N.I. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1–14. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
- Moore R.F., Stallard H.B., Milner J.G. Retinal gliomata treated by radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1931;15(12):673–96. doi: 10.1136/bjo.15.12.673.
- Stallard H.B. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasms. *Br J Ophthalmol* 1948;32(9):618–39. doi: 10.1136/bjo.32.9.618.
- Stallard H.B. Comparative Value of Radium and Deep X Rays in the Treatment of Retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1952;36(6):313–24. doi: 10.1136/bjo.36.6.313.
- Fass D., McCormick B., Abramson D., Ellsworth R. Cobalt⁶⁰ plaques in recurrent retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 1991;21(3):625–7. doi: 10.1016/0360-3016(91)90679-x.
- Buys R.J., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Haik B. Radiation Regression Patterns After Cobalt Plaque Insertion for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101(8):1206–8. doi: 10.1001/archophth.1983.01040020208007.
- Finger P.T., Packer S. Plaque Radiotherapy of Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1993;100(9):1277. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31814-4.
- Nag S., Quivey J.M., Earle J.D., Followill D., Fontanesi J., Finger P.T.; American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol* 2003;56(2):544–55. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00006-3.
- Lommatzsch P., Vollmar R. [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium-106) with preservation of vision]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1966;148(5):682–99. PMID: 5996539.
- Sealy R., le Roux P.L., Rapley F., Hering E., Shackleton D., Sevel D. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources. *Br J Radiol* 1976;49(582):551–4. doi: 10.1259/0007-1285-49-582-551.
- Chawla B., Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(2):133. doi: 10.4103/ijo.IJO_883_16.
- Chantada G.L., Fandiño A.C., Raslawski E.C., Manzitti J., de Dávila M.T., Casak S.J., Scopinaro M.J., Schwartzman E. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(5):455–60. doi: 10.1002/pbc.20259.

28. Sohajda Z., Damjanovich J., Bárdi E., Szegedi I., Berta A., Kiss C. Combined Local Treatment and Chemotherapy in the Management of Bilateral Retinoblastomas in Hungary. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(6):399–401. doi: 10.1097/00043426-200606000-00016.
29. Shields J.A., Shields C.L., De Potter P., Hernandez J.C., Brady L.W. Plaque Radiotherapy for Residual or Recurrent Retinoblastoma in 91 Cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31(4):242–5. PMID: 7807301.
30. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P., Minelli S., Hernandez C., Brady L.W., Cater J.R. Plaque Radiotherapy in the Management of Retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31667-2.
31. Desjardins L., Levy C., Labib A., Schlienger P., Putterman M., Zucker J.M., Rosenwald J.C., Haye C., Validire P. An Experience of the Use of Radioactive Plaques after Failure of External Beam Radiation in the Treatment of Retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993;14(1):39–42. doi: 10.3109/13816819309087622.
32. Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M.C., Beck-Popovic M., Pica A., Zografos L., Balmer A., Pampallona S., Munier F.L. ¹⁰⁶Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2008;71(3):821–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.004.
33. Scheffler A.C., Kim R.S. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-476. doi: 10.12688/f1000research.11941.1.
34. Merchant T.E., Gould C.J., Wilson M.W., Hilton N.E., Rodriguez-Galindo C., Haik B.G. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(2):134–9. doi: 10.1002/pbc.20094.
35. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Othmane I., Singh A.D., Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma. Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001;108(11):2116–21. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00797-7.
36. Echegaray J.J., Al-Zahrani Y.A., Singh A. Episcleral brachytherapy for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2020;104(2):208–13. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313985.
37. Shields C.L., Mashayekhi A., Sun H., Uysal Y., Friere J., Komarnicky L., Shields J.A. Iodine 125 Plaque Radiotherapy as Salvage Treatment for Retinoblastoma Recurrence after Chemoreduction in 84 Tumors. *Ophthalmology* 2006;113(11):2087–92. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.032.
38. Stannard C., Sauerwein W., Maree G., Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye* 2013;27(2):119–27. doi: 10.1038/eye.2012.241.
39. Lucas J.T., McGee R., Billups C.A., Qaddoumi I., Merchant T.E., Brennan R.C., Wu J., Wilson M.W. Prior non-irradiative focal therapies do not compromise the efficacy of delayed episcleral plaque brachytherapy in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2019;103(5):699–703. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311923.
40. Schueler A.O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Neuhäuser M., Schilling H., Bornfeld N., Sauerwein W. β -Ray brachytherapy with ¹⁰⁶Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2006;65(4):1212–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.002.
41. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. *Офтальмохирургия* 2016;(1):52–8. doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-52-58. [Yarovoy A.A., Bulgakova E.S., Krivoviyaz O.S., Ushakova T.L., Polyakov V.G. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2016;(1):52–8. (In Russ.).]
42. Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкопедиатрия* 2018;5(3):175–87. doi: 10.15690/onco.v5i3.1935. [Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Modern Possibilities of Organ-Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2018;5(3):175–87. (In Russ.).]
43. Schueler A.O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Sauerwein W., Bornfeld N. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque. *Ophthalmic Res* 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.
44. Shields C.L., Shields J.A., Minelli S., De Potter P., Hernandez C., Cater J., Brady L. Regression of Retinoblastoma After Plaque Radiotherapy. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):181–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73922-4.
45. BEBIG. Ru-106 Eye Applicators. [Electronic resource]: https://www.bebig.com/home/products/ophthalmic_brachytherapy/ru_106_eye_applicators/ (appeal date 04.09.2020).
46. Murakami N., Suzuki S., Ito Y., Yoshimura R., Inaba K., Kuroda Y., Morota M., Mayahara H., Sakudo M., Wakita A., Okamoto H., Sumi M., Kagami Y., Nakagawa K., Ohtomo K., Itami J. ¹⁰⁶Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2012;84(1):59–65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.002.
47. Flühs D., Anastassiou G., Wening J., Sauerwein W., Bornfeld N. The design and the dosimetry of bi-nuclide radioactive ophthalmic applicators. *Med Phys* 2004;31(6):1481–8. doi: 10.1118/1.1755471.
48. Саакян С.В., Вальский В.В., Бородин Ю.И., Амирян А.Г. Брахитерапия внутриглазных опухолей. Эффективная фармакотерапия 2019;15(17):8–10. [Saakyan S.V., Valskiy V.V., Borodin Yu.I., Amiryani A.G. Brachytherapy of intraocular tumors. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2019;15(17): 8–10. (In Russ.).]
49. Chhablani J., Romanzo A., Balmer A., Pica A., Gaillard M.C., Cozza R., Moeckli R., Munier F.L. (106)Ruthenium brachytherapy for ciliary recurrence with supraciliary effusion in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 2010;31(4):190–2. doi: 10.3109/13816810.2010.499888.
50. Клинические рекомендации: Интраокулярная ретинобластома. М., 2020. С. 37. [Электронный ресурс]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf> (дата обращения 18.01.2021). [Clinical guidelines: Intraocular retinoblastoma. M., 2020. P. 37. [Electronic resource]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf> (appeal date 18.01.2021). (In Russ.).]
51. Dunphy E.B. The story of retinoblastoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1964;68:249–64. PMID: 14130932.
52. Spraul C.W., Lim J.I., Lambert S.R., Grossniklaus H.E. Retinoblastoma Recurrence after Iodine 125 Plaque Application. *Retina* 1996;16(2):135–8. doi: 10.1097/00006982-199616020-00009.
53. Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. РМЖ «Клиническая Офтальмология» 2003;1:15. [Brovkina A.F. Radiotherapy in treatment of tumours of organ of vision. *RMZh "Klinicheskaya Oftal'mologiya" = RMJ Clinical Ophthalmology* 2003;1:15. (In Russ.).]
54. Francis J.H., Barker C.A., Wolden S.L., McCormick B., Segal K., Cohen G., Gobin Y.P., Marr B.P., Brodie S.E., Dunkel I.J., Abramson D.H. Salvage/Adjuvant Brachytherapy After Ophthalmic Artery Chemosurgery for Intraocular Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2013;87(3):517–23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2045.
55. Яровой А.А., Клейянкина С.С., Зубарева С.А., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котельникова А.В., Котова Е.С. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы. *Российская детская офтальмология* 2020;2:26–30. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-26-30. [Yarovoy A.A., Kleyankina S.S., Zubareva S.A., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotelnikova A.V., Kotova E.S. Retrobulbar infusion therapy of intraocular complications of local treatment of retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology* 2020;2:26–30. (In Russ.).]
56. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котова Е.С., Котельникова А.В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой. *Российская детская офтальмология* 2020;2:20–5. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-20-25. [Yarovoy A.A., Gorshkov I.M., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V. Surgical treatment with simultaneous melphalan irrigation for vitreous haemorrhage in patients with retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology* 2020;2:20–5. (In Russ.).]
57. Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Gorshkov I.M., Polyakov V.G., Golubeva O.V., Gorovtsova O.V., Krivoviyaz O.S. Intraocular Surgery with Melphalan Irrigation for Vitreous Hemorrhage in an Only Eye with Retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(1):17–9. doi: 10.5301/ejo.5000683.

Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Обзор литературы

Д.А. Моргачева¹, Д.Ю. Панова², М.Б. Белогурова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; ²ООО «Современная медицина»; Россия, 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский просп., 20; ³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

Контактные данные: Дарья Андреевна Моргачева morgachevadarya483@gmail.com

Остеогенная саркома (ОС) и саркома Юинга (СЮ) — наиболее часто встречающиеся костные саркомы у детей, подростков и молодых взрослых. Пациенты с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерной формой заболевания имеют неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая выживаемость не превышает 20–30 %. В настоящее время проводятся исследования в целях поиска новых мишеней и путей воздействия на эти опухоли. Цель данного обзора — представить актуальные данные из мировой литературы о потенциально эффективных таргетных препаратах для пациентов с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерными формами ОС и СЮ.

Ключевые слова: дети, подростки, молодые взрослые, онкология, саркома Юинга, остеогенная саркома, таргетная терапия

Для цитирования: Моргачева Д.А., Панова Д.Ю., Белогурова М.Б. Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):57–63.

Targeted therapy in metastatic, recurrent and refractory Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma. Review of literature

D.A. Morgacheva¹, D.Yu. Panova², M.B. Belogurova^{1,3}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²Ltd "Modern medicine"; 20 Kolomyazhsky Pros., S.-Petersburg, 197341, Russia; ³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia

Osteogenic sarcoma (OS) and Ewing sarcoma (ES) are the most common bone sarcomas in children, adolescent and young adults. Patients with metastatic, relapse or refractory disease have unfavorable prognosis: 5-year overall survival does not exceed 20–30 %. Nowadays clinical trials are conducted to find out new targets and ways of influencing these tumors. The aim of this review is to present relevant data from world literature about potential effective targeted drugs for patient with metastases, relapse or refractory OS and ES.

Key words: children, adolescent, young adults, oncology, Ewing sarcoma, osteogenic sarcoma, targeted therapy

For citation: Morgacheva D.A., Panova D.Yu., Belogurova M.B. Targeted therapy in metastatic, recurrent and refractory Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):57–63.

Информация об авторах

Д.А. Моргачева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: morgachevadarya483@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>
Д.Ю. Панова: врач-терапевт участковый ООО «Современная медицина», e-mail: dianapanova63@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9445-6866>
М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая детским онкологическим отделением СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

D.A. Morgacheva: Pediatric Oncologist, Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: morgachevadarya483@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>
D.Yu. Panova: General Practitioner of the Ltd "Modern medicine", e-mail: dianapanova63@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9445-6866>
M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Hematology at the Almazov National Medical Research Center, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

Д.А. Моргачева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
Д.Ю. Панова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи
М.Б. Белогурова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

D.A. Morgacheva: a review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the list of the references, composing a resume

D. Yu. Panova: a review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

M. B. Belogurova: design of the article, a review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article

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

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

Введение

Остеогенная саркома (ОС) и саркома Юинга (СЮ) — наиболее распространенные костные саркомы, возникающие у детей, подростков и молодых взрослых, и занимающие 1-е и 2-е места по частоте встречаемости в этих возрастных группах соответственно [1].

Около 85 % СЮ характеризуются наличием сбалансированной транслокации $t(11;22)(q12;q24)$ *EWSR1-FLI1* [2]. В настоящее время благодаря комплексной терапии удалось достигнуть 82 % 5-летней общей выживаемости (ОВ) для локальных форм заболевания [3, 4]. Однако для метастатических форм результаты лечения остаются неудовлетворительными: 5-летняя ОВ составляет всего 30–39 % [2–4]. Рецидив СЮ также имеет неблагоприятный прогноз: 5-летняя ОВ у таких пациентов — не более 13–20 % [5, 6]. ОС демонстрирует схожие данные: для локализованных форм заболевания 5-летняя ОВ составляет 70–77 %, у больных с метастатическим поражением — около 27–30 %, а у пациентов с рецидивом заболевания — не более 20 % [7–10].

В настоящее время проводится много доклинических и клинических исследований в целях установления эффективности таргетной терапии в лечении пациентов с СЮ и ОС, имеющих неблагоприятный прогноз. Это опухоли с инициальным метастатическим распространением, рецидивы заболевания или рефрактерные к терапии опухоли.

PARP-ингибиторы

PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) представляют собой семейство белков, которые вовлечены в систему DDR (DNA damage response). Это внутриклеточный путь, который отвечает за нахождение и репарацию поврежденных участков ДНК [11]. PARP-ингибиторы препятствуют репарации ДНК в опухолевых клетках путем «захватывания» молекулы PARP на ДНК, что ведет к образованию разрывов ДНК и гибели клетки [12].

Интерес исследователей к потенциальному эффекту PARP-ингибиторов у пациентов с СЮ возник вследствие успешных доклинических исследований этой группы препаратов на клеточных моделях СЮ *in vivo* и *in vitro* [11, 13]. В исследовании Garnett et al. было продемонстрировано, что наличие транслокации *EWS-FLI1* является маркером чувствительности к PARP-ингибиторам [13]. Далее в американском исследовании Brenner et al. на ксенографтах СЮ было продемонстрировано наличие возможного взаимодействия *EWS-FLI1* с PARP1 путем влияния на его транскрипционную активность, а также была установлена чувствительность клеточных линий к PARP-ингибитору — олапарибу [11].

В 2014 г. во II фазе клинического исследования американской исследовательской группой Chou et al. была проведена оценка эффективности PARP-ингибитора олапариба у взрослых пациентов с метастатическим распространением и/или рецидивом СЮ. Всего в исследование были включены 12 пациентов, которые получали олапариб перорально по 400 мг дважды в сутки. Переносимость препарата была удовлетворительной, однако ни у одного испытуемого не было зарегистрировано полного или частичного ответа на терапию, у 67 % больных ($n = 8$) наблюдалось прогрессирование заболевания, у 33 % ($n = 4$) — стабилизация процесса. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,7 нед [14].

В 2020 г. Schafer et al. опубликовали результаты I/II фазы клинического исследования, в котором проводилась оценка эффективности комбинации PARP-ингибитора талазопариба с темозоломидом у детей и подростков с рефрактерными/рецидивными солидными опухолями, включая СЮ. В исследование были включены 40 пациентов, из них 15 — с СЮ, которые получали талазопариб перорально в дозе 400 мкг/м² в 1-й день терапии, а затем талазопариб перорально в дозе от 400 до 600 мкг/м² и темозоломид перорально в дозе от 20 до 55 мг/м² в дни со 2-го по 6-й, каждые 28 дней. По результатам исследования только у 2 пациентов с СЮ была зарегистрирована стабилизация процесса [15].

Несмотря на хорошие результаты доклинических исследований PARP-ингибиторов на клеточных линиях и ксенографтах СЮ, эта группа препаратов пока не продемонстрировала эффективность в клинических исследованиях у больных с СЮ. Некоторые исследователи связывают это с тем, что PARP-ингибиторы оказывают противоопухолевый эффект лишь в *de novo* возникшей СЮ [14]. Так, в доклиническом исследовании группы американских ученых Heisey et al. было проведено сравнение чувствительности к олапарибу клеток СЮ, полученных от пациентов до и после проведения химиотерапии. Исследователи сделали вывод, что чувствительность опухолевых клеток к олапарибу снижается вследствие химиоиндуцированной резистентности, что связано с повышенной экспрессией антиапоптотических белков BCL-2 и BCL-XL [16].

Антитела к IGF-1R

IGF-1R представляет собой трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью. При связывании IGF-1R с его лигандами IGF-1 и IGF-2 активируются сигнальные пути PI3K и MAPK, что индуцирует процессы клеточной пролиферации и ингибирование апоптоза [17].

Рецепторы IGF-1R экспрессируются клетками ОС и СЮ. При этом *in vitro* блокирование стимуляции IGF-1R его лигандами приводит к ингибированию сигнального пути и замедляет рост опухолевых клеток [18]. Также отмечено, что пик заболеваемости СЮ коррелирует с повышенным уровнем лигандов IGF в период полового созревания [19].

В I фазе клинического исследования Olmos et al. была проведена оценка эффективности и безопасности моноклонального антитела к IGF-1R фигитумаба у пациентов с метастатическим распространением и рефрактерным течением сарком, в том числе СЮ. В исследование были включены 16 пациентов с СЮ, которые получали фигитумаб внутривенно в дозе 20 мг/кг 1 раз в 4 нед. У 1 исследуемого был зарегистрирован полный ответ, у 1 — частичный ответ и у 6 — стабилизация процесса [20].

Схожие данные были получены Juergens et al. Все-го в их клиническое исследование были включены 107 пациентов с СЮ, которые получали фигитумаб внутривенно в дозе 30 мг/кг 1 раз в 4 нед. Были проанализированы результаты ответа на терапию у 106 больных: у 15 был достигнут частичный ответ, у 25 — стабилизация процесса. Медиана ОВ составила 8,9 мес [21].

Оценка эффективности другого моноклонального антитела к IGF-1R — ганитумаба — была проведена в США группой ученых во главе с Тар. В данное клиническое исследование входили пациенты с рецидивом или рефрактерным течением СЮ или десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли. Пациенты получали ганитумаб внутривенно в дозе 12 мг/кг 1 раз в 2 нед. По результатам исследования из 35 больных у 2 был достигнут частичный ответ, у 17 — стабилизация процесса [22].

В 2013 г. были опубликованы результаты II фазы клинического исследования Weigel et al., которые оценивали эффективность моноклонального антитела к IGF-1R циксутумаба у пациентов с рефрактерными солидными опухолями. В исследование были включены 116 пациентов, в том числе 11 — с ОС, которые получали препарат внутривенно в дозе 9 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед. Только у 1 из 11 больных был достигнут ответ на терапию — стабилизация процесса [23]. Wagner et al. также проводили клиническое исследование эффективности циксутумаба, но в комбинации с темсиролимузом. В исследование включались больные с рецидивом или рефрактерным течением сарком, в том числе ОС. Пациенты получали внутривенно циксутумаб в дозе 6 мг/кг и темсиролимуз в дозе 8 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед. Комбинация этих препаратов, однако, также не продемонстрировала эффективности — ни у одного из исследуемых не было достигнуто объективного ответа на терапию [24].

Ингибиторы тирозинкиназ

Помимо IGF-1R клетки СЮ и ОС экспрессируют и другие тирозинкиназные рецепторы, например c-KIT, PDGFR, EGFR, VEGFR. В нормальных клетках рецепторы тирозинкиназ являются регуляторами клеточного роста, пролиферации, дифференцировки и выживания [25]. Однако при амплификации генов, мутациях и гиперэкспрессии белков может возникать aberrантный сигналинг тирозинкиназных рецепторов, что способствует развитию и прогрессированию различных опухолей [26].

В исследованиях было продемонстрировано, что экспрессия PDGFR и VEGF у пациентов с ОС является негативным прогностическим фактором и коррелирует с худшей выживаемостью [27–29].

Как минимум 3 мультитаргетных ингибитора тирозинкиназ — регорафениб, пазопаниб и кабозантиниб — продемонстрировали в исследованиях клиническую активность у пациентов с неблагоприятным прогнозом ОС и СЮ [30]. В 2017 г. были опубликованы результаты крупного международного мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность регорафениба у пациентов с метастатическим поражением или рецидивом ОС. В экспериментальной группе больные ежедневно получали регорафениб перорально в дозе 160 мг (для детей от 10 до 17 лет доза составляла 82 мг/м²) в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Медиана ВБП составила 16,4 нед в группе регорафениба и 4,1 нед в группе плацебо; медиана ОВ составила 11,3 и 5,9 мес соответственно [31]. В другом американском мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Davis et al. также оценивали эффективность регорафениба у больных с метастатическим распространением ОС. Всего в клиническое исследование были включены 42 пациента, которые получали регорафениб перорально в дозе 160 мг в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. По результатам исследования медиана ВБП составила 3,6 мес в группе регорафениба и 1,7 мес в группе плацебо [32].

Группа исследователей из Дании Aggerholm-Pedersen et al. провели клиническое исследование эффективности другого мультикиназного ингибитора — пазопаниба — у пациентов с метастатической формой костных сарком. Всего в исследование были включены 19 пациентов, из них 8 с ОС и 3 с СЮ. Больные получали препарат перорально в дозе 400, 600 или 800 мг ежедневно до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или смерти. У 4 пациентов с ОС и у 1 с СЮ был достигнут частичный ответ на терапию. Медиана ВБП составила 5,5 мес, медиана ОВ — 11 мес [33].

В мультицентровом исследовании группы из Франции Italiano et al. оценивали эффективность кабозантинба у пациентов с ОС и СЮ, которые получали препарат перорально в дозе 60 мг (дети до 16 лет в дозе 40 мг/м²) в течение 28 дней. Всего в исследование были включены 90 больных (45 с ОС и 45 с СЮ): у 10 пациентов с СЮ и у 5 с ОС был достигнут частичный ответ [34].

В доклинических исследованиях была продемонстрирована эффективность ингибитора тирозинкиназ иматиниба в отношении тирозинкиназных рецепторов PDGFR и KIT *in vitro* [35, 36]. Однако в клиническом исследовании Bond et al., в котором оценивалась эффективность иматиниба у детей с рефрактерным течением или рецидивом солидных опухолей, в том числе с ОС, препарат не продемонстрировал эффективность. Больные получали иматиниб перорально в дозе 440 мг/м² в течение 28 дней. Из 12 включенных в исследование пациентов с ОС ни у одного не был достигнут объективный ответ на терапию [37].

В 2015 г. группа исследователей из Италии Grignani et al. опубликовали результаты клинического исследования эффективности мультикиназного (включая VEGFR и PDGFR) ингибитора сорафениба в сочетании с ингибитором mTOR эверолимусом у пациентов с ОС. В исследование были включены 38 больных с рецидивом или нерезектабельной ОС с прогрессированием заболевания после стандартной химиотерапии 1-й линии. Пациенты получали 800 мг сорафениба и 5 мг эверолимуса ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У 17 (45 %) больных через 6 мес после лечения отсутствовало прогрессирование заболевания. Медиана ВБП составила 5 мес [38].

Ингибиторы mTOR

mTOR – серин/треониновая киназа, компонент PI3K-сигнального пути, которая регулирует клеточную пролиферацию и метаболизм в ответ на различные стимулы. В норме сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR регулируется тирозинкиназами, особенно рецепторами инсулина и IGF-1R [39].

В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что ингибиторы mTOR через механизм обратной связи усиливают фосфорилирование Akt в опухолевой ткани. Этот процесс реализуется через IGF-1R-зависимый механизм. Логично, что такая обратная связь может быть лимитирована путем ингибирования пути IGF-1R [40]. Учитывая эти данные, возможно предположить, что использование комбинации ингибиторов mTOR и IGF-1R позволит преодолеть резистентность к этим группам препаратов при назначении их в режиме монотерапии. Так, в исследовании на клеточных линиях сарком *in vitro* и на ксенографтах *in vivo* была показана усиленная противоопухолевая активность комбинации IGF-1R и mTOR в сравнении с применением этих агентов отдельно [41].

В 2012 г. Naing et al. опубликовали результаты клинического исследования, в котором проводилась оценка эффективности комбинации моноклонального антитела к IGF-1R циксутумумаба и ингибитора mTOR темсиролимуса у пациентов с рефрактерной формой опухолей семейства СЮ. Всего в исследование были включены 17 пациентов с СЮ, которые получали циксутумумаб внутривенно в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю и темсиролимус внутривенно в дозе 25 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед. По результатам исследования у 2 больных был достигнут полный ответ на терапию, еще у 3 – стабилизация процесса [42]. В исследовании Schwartz et al. также была проведена оценка эффективности комбинации циксутумумаба с темсиролимусом у пациентов с саркомами. В исследование были включены 388 больных, из которых у 61 была с СЮ и у 52 – ОС. Пациенты получали циксутумумаб и темсиролимус в дозе 6 мг/кг и 25 мг соответственно внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 нед. Для пациентов с СЮ медиана ВБП составила 7,5 нед, для ОС – 6 нед [43].

Другие группы таргетных препаратов

Эрибулин – ингибитор динамики микротрубочек, механизм его действия заключается в подавлении фазы роста микротрубочек в интерфазных клетках, что тормозит митоз и индуцирует апоптоз клетки [44].

В доклиническом исследовании Kolb et al. была продемонстрирована эффективность эрибулина на ксенографтных моделях острого лимфобластного лейкоза и солидных опухолей. В 4 из 5 моделей СЮ был достигнут полный ответ [45]. В I фазе клинического исследования Schafer et al. провели оценку эффективности и безопасности эрибулина мезилата у детей с рецидивами и рефрактерными формами солидных опухолей. В исследование были включены 4 пациента с СЮ и 9 с ОС, которые получали препарат внутривенно в дозе 1,1; 1,4 и 1,8 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. Эрибулин продемонстрировал хорошую переносимость и удовлетворительный профиль токсичности. У 1 пациента с СЮ был достигнут частичный ответ [46].

Циклинзависимые киназы – группа белков, регулирующих смену фаз клеточного цикла. CDK4 и CDK6 циклинзависимые киназы контролируют переход между фазами G1 и S [47]. В некоторых опухолевых клетках, в том числе в клетках СЮ, активность CDK4/6 повышена [48]. Это происходит вследствие нарушенной экспрессии или амплификации генов, кодирующих циклины, или генов, кодирующих непосредственно киназы. При их ингибировании возникает остановка клеточного цикла [49]. Так, в доклиническом исследовании на клеточных моделях и ксенографтах СЮ было продемонстрировано, что ингибирование CDK4/6 ассоциировано с уменьшением опухолевого роста и более длительной выживаемостью [48].

Сведения о клинических исследованиях эффективности и безопасности различных таргетных препа-

ратов у пациентов с метастатическими, рецидивными и рефрактерными формами СЮ и ОС, проходящих в настоящее время, представлены в таблице.

Заключение

Обзор актуальной литературы продемонстрировал, что в настоящее время успехи применения таргетной терапии у пациентов с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерным течением ОС

и СЮ весьма ограничены. Умеренную эффективность в отношении данных опухолей продемонстрировали лишь некоторые ингибиторы тирозинкиназ (регорафениб, пазопаниб, кабозантиниб) и антитела к IGF-1R (фигитумумаб, ганитумаб). Поиск новых мишеней и таргетных препаратов должен быть продолжен, поскольку это позволит расширить терапевтические опции для данной группы больных и, возможно, улучшить их прогноз.

Текущие клинические исследования эффективности и безопасности различных таргетных препаратов у пациентов с метастатическими, рецидивными и рефрактерными формами СЮ и ОС

Current clinical studies of the efficacy and safety of various targeted drugs in patients with metastatic, relapsed and refractory forms of ES and OS

Идентификатор исследования на сайте ClinicalTrials.gov (NCT) ClinicalTrials.gov Study ID (NCT)	Фаза Phase	Пациенты Patients	Лечение Treatment	Статус исследования Study status
NCT02044120	I	Подростки и взрослые с рецидивом или метастатической формой СЮ <i>Adolescents and adults with recurrent or metastatic ES</i>	Нирапариб + темозоломид/нирапариб + иринотекан/нирапариб + темозоломид + иринотекан <i>Niraparib + temozolomide/niraparib + irinotecan/niraparib + temozolomide + irinotecan</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT01858168	I	Подростки и взрослые с рецидивом или метастатической формой СЮ или рабдомиосаркомой <i>Adolescents and adults with relapsed or metastatic ES or rhabdomyosarcoma</i>	Олапариб + темозоломид/олапариб + темозоломид + иринотекан <i>Olaparib + temozolomide / olaparib + temozolomide + irinotecan</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT02048371	II	Дети, подростки и молодые взрослые с СЮ, липосаркомой, ОС, рабдомиосаркомой <i>Children, adolescents and young adults with ES, liposarcoma, OS, rhabdomyosarcoma</i>	Регорафениб/плацебо <i>Regorafenib/placebo</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT02243605	II	Подростки и взрослые с рецидивом ОС или СЮ <i>Adolescents and adults with relapsed OS or ES</i>	Кабозантиниб <i>Cabozantinib</i>	Набор завершен <i>Enrollment completed</i>
NCT03359018	II	Дети и взрослые с рецидивом, метастатической или рефрактерной формой ОС <i>Children and adults with relapsed, metastatic, or refractory OS</i>	Апатиниб + HR-1210 (анти-PD1 антитело) <i>Apatinib + HR-1210 (anti-PD1 antibody)</i>	Завершено, результаты еще не опубликованы <i>Completed, results not yet published</i>
NCT01946529	II	Дети и молодые взрослые с опухолью семейства СЮ и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью <i>Children and young adults with a tumor of ES family and a desmoplastic small round cell tumor</i>	VDC/IE*/VDC/IE + иринотекан + темозоломид + бевацизумаб + сорафениб + темсиrolimus <i>VDC/IE*/VDC/IE + irinotecan + temozolomide + bevacizumab + sorafenib + temsirolimus</i>	Набор завершен <i>Enrollment completed</i>
NCT03441360	II	Дети и молодые взрослые с рецидивом или рефрактерным течением мягкотканых сарком и СЮ <i>Children and young adults with relapsed or refractory soft tissue sarcomas and ES</i>	Эрибулин <i>Eribulin</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT04129151	II	Дети и взрослые с рецидивом или рефрактерной формой СЮ <i>Children and adults with relapsed or refractory ES</i>	Палбоциклиб + ганитумаб <i>Palbociclib + ganitumab</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>

Примечание. VDC/IE – винкристин, доксорубицин, циклофосфамид/ифосфамид, этопозид.

Note. VDC/IE – vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide/ifosfamide, etoposide.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rivera-Valentin R.K., Zhu L., Hughes D.P. Bone Sarcomas in Pediatrics: Progress in Our Understanding of Tumor Biology and Implications for Therapy. *Paediatr Drugs* 2015;17(4):257–71. doi: 10.1007/s40272-015-0134-4.
- Grünwald T.G.P., Cidre-Aranaz F., Surdez, D. Tomazou E.M., de Alava E., Kovar H., Sorensen P.H., Delattre O., Dirksen U. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- Ferguson J.L., Turner S.P. Bone cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician* 2018;98(4):205–13. PMID: 30215968.
- American Cancer Society. Survival rates for Ewing tumors. [Electronic resource]: <https://www.cancer.org/cancer/ewing-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (appeal date 09.05.2020).
- Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N., Chen Z., Krailo M., Miser J., Brown K., Tarbell N., Bernstein M.L., Granowetter L., Gebhardt M., Grier H.E.; Children Oncology Group. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multimodality therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):334–8. doi: 10.1002/pbc.21618.
- Yu H., Ge Y., Guo L., Huang L. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma. *Oncotarget* 2017;8(3):5523–39. doi: 10.18632/oncotarget.12566.
- Ritter J., Bielack S.S. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii320–5. doi: 10.1093/annonc/mdq276.
- St. Jude Children's Research Hospital. Osteosarcoma [Electronic resource]: <https://www.stjude.org/disease/osteosarcoma.html> (appeal date 10.05.2020).
- American Cancer Society. Survival rates for Ewing tumors. [Electronic resource]: <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (appeal date 10.05.2020).
- Shaikh A.B., Li F., Li M., He B., He X., Chen G., Guo B., Li D., Jiang F., Dang L., Zheng S., Liang C., Liu J., Lu C., Liu B., Lu J., Wang L., Lu A., Zhang G. Present Advances and Future Perspectives of Molecular Targeted Therapy for Osteosarcoma. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):506. doi: 10.3390/ijms17040506.
- Brenner J.C., Feng F.Y., Han S., Patel S., Goyal S.V., Bou-Maroun L.M., Liu M., Lonigro R., Prensner J.R., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2012;72(7):1608–13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3648.
- Gourley C., Balmaña J., Ledermann J., Serra V., Dent R., Loibl S., Pujade-Lauraine E., Boulton S.J. Moving From Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition to Targeting DNA Repair and DNA Damage Response in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(25):2257–69. doi: 10.1200/JCO.18.02050.
- Garnett M.J., Edelman E.J., Heidorn S.J., Greenman C.D., Dastur A., Lau K.W., Greninger P., Thompson I.R., Luo X., Soares J., Liu Q., Iorio F., Surdez D., Chen L., Milano R.J., Bignell G.R., Tam A.T., Davies H., Stevenson J.A., Barthorpe S., Lutz S.R., Kogera F., Lawrence K., McLaren-Douglas A., Mitropoulos X., Mironenko T., Thi H., Richardson L., Zhou W., Jewitt F., Zhang T., O'Brien P., Boisvert J.L., Price S., Hur W., Yang W., Deng X., Butler A., Choi H.G., Chang J.W., Baselga J., Stamenkovic I., Engelman J.A., Sharma S.V., Delattre O., Saez-Rodriguez J., Gray N.S., Settleman J., Futreal P.A., Haber D.A., Stratton M.R., Ramaswamy S., McDermott U., Benes C.H. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 2012;483(7391):570–5. doi: 10.1038/nature11005.
- Choy E., Butrynski J.E., Harmon D.C., Morgan J.A., George S., Wagner A.J., D'Amato D., Cote G.M., Flamand Y., Benes C.H., Haber D.A., Baselga J.M., Demetri G.D. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:813. doi: 10.1186/1471-2407-14-813.
- Schafer E.S., Rau R.E., Berg S.L., Liu X., Minard C.G., Bishop A.J.R., Romero J.C., Hicks M.J., Nelson M.D. Jr., Voss S., Reid J.M., Fox E., Weigel B.J., Blaney S.M. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28073. doi: 10.1002/pbc.28073.
- Heisey D.A.R., Lochmann T.L., Floros K.V., Coon C.M., Powell K.M., Jacob S., Calbert M.L., Ghotra M.S., Stein G.T., Maves Y.K., Smith S.C., Benes C.H., Leveson J.D., Souers A.J., Boikos S.A., Faber A.C. The Ewing Family of Tumors Relies on BCL-2 and BCL-XL to Escape PARP Inhibitor Toxicity. *Clin Cancer Res* 2019;25(5):1664–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0277.
- LeRoith D., Roberts C.T. Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003;195(2):127–37. doi: 10.1016/s0304-3835(03)00159-9.
- Scotlandi K., Benini S., Sarti M., Serra M., Lollini P.L., Maurici D., Picci P., Manara M.C., Baldini N. Insulin-like growth factor I receptor-mediated circuit in Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor: a possible therapeutic target. *Cancer Res* 1996;56(20):4570–4. PMID: 8840962.
- Van Maldegem A.M., Bovée J.V., Peterse E.F., Hogendoorn P.C., Gelderblom H. Ewing sarcoma: The clinical relevance of the insulin-like growth factor 1 and the poly-ADP-ribose-polymerase pathway. *Eur J Cancer* 2016;53:171–80. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.009.
- Olmos D., Postel-Vinay S., Molife L.R., Okuno S.H., Schuetze S.M., Paccagnella M.L., Batzel G.N., Yin D., Pritchard-Jones K., Judson I., Worden F.P., Gualberto A., Scurr M., de Bono J.S., Haluska P. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):129–35. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70354-7.
- Juergens H., Daw N.C., Geoerger B., Ferrari S., Villarreal M., Aerts I., Whelan J., Dirksen U., Hixon M.L., Yin D., Wang T., Green S., Paccagnella L., Gualberto A. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4534–40. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0670.
- Tap W.D., Demetri G., Barnette P., Desai J., Kavan P., Tozer R., Benedetto P.W., Friberg G., Deng H., McCaffery L., Leitch I., Badola S., Chang S., Zhu M., Tolcher A. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1849–56. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2359.
- Weigel B., Malempati S., Reid J.M., Voss S.D., Cho S.Y., Chen H.X., Krailo M., Villaluna D., Adamson P.C., Blaney S.M. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):452–6. doi: 10.1002/pbc.24605.
- Wagner L.M., Fouladi M., Ahmed A., Krailo M.D., Weigel B., DuBois S.G., Doyle L.A., Chen H., Blaney S.M. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):440–4. doi: 10.1002/pbc.25334.
- Fleuren E.D., Versleijen-Jonkers Y.M., Boerman O.C., van der Graaf W.T. Targeting receptor tyrosine kinases in osteosarcoma and Ewing sarcoma: current hurdles and future perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2014;1845(2):266–76. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.02.005.
- Zwick E., Bange J., Ullrich A. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies. *Endocr Relat Cancer* 2001;8(3):161–73. doi: 10.1677/erc.0.0080161.
- Sulzbacher I., Birner P., Trieb K., Träxler M., Lang S., Chott A. Expression of platelet-derived growth factor-AA is associated with tumor progression in osteosarcoma. *Mod Pathol* 2003;16:66–71. doi: 10.1097/01.MP.0000043522.76788.0A.
- Bozzi F., Tamborini E., Negri T., Pastore E., Ferrari A., Luksch R., Casanova M., Pierotti M.A., Bellani F.F., Pilotti S. Evidence for activation of KIT, PDGFRα, and PDGFRβ receptors in the Ewing sarcoma family of tumors. *Cancer* 2007;109:1638–45. doi: 10.1002/cncr.22587.
- Yu X.-W., Wu T.-Y., Yi X., Ren W.-P., Zhou Z.-B., Sun Y.-Q., Zhang C.-Q. Prognostic significance of VEGF expression in osteosarcoma:

- A meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:155–60. doi: 10.1007/s13277-013-1019-1.
30. Bailey K., Cost C., Davis I., Glade-Bender J., Grohar P., Houghton P., Isakoff M., Stewart E., Laack N., Yustein J., Reed D., Janeway K., Gorlick R., Lessnick S., DuBois S., Hingorani P. Emerging novel agents for patients with advanced Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-493. doi: 10.12688/f1000research.18139.1.
 31. Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E., Delcambre C., Kalbacher E., Italiano A., Collard O., Chevreau C., Saada E., Isambert N., Delaye J., Schiffler C., Bouvier C., Vidal V., Chhabaud S., Blay J.Y.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):120–33. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3.
 32. Davis L.E., Bolejack V., Ryan C.W., Ganjoo K.N., Loggers E.T., Chawla S., Agulnik M., Livingston M.B., Reed D., Keedy V., Rushing D., Okuno S., Reinke D.K., Riedel R.F., Attia S., Mascarenhas L., Maki R.G. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1424–31. doi: 10.1200/JCO.18.02374.
 33. Aggerholm-Pedersen N., Rossen P., Rose H., Safwat A. Pazopanib in the Treatment of Bone Sarcomas: Clinical Experience. *Transl Oncol* 2020;13(2):295–9. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.001.
 34. Italiano A., Mir O., Mathoulin-Pelissier S., Penel N., Piperno-Neumann S., Bompas E., Chevreau C., Duffaud F., Entz-Werlé N., Saada E., Ray-Coquard I., Lervat C., Gaspar N., Marec-Berard P., Pacquement H., Wright J., Toulmonde M., Bessede A., Crombe A., Kind M., Bellera C., Blay J.Y. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):446–55. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3.
 35. Nurmio M., Toppa J., Zaman F., Andersson A.M., Paranko J., Söder O., Jahnukainen K. Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-Kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. *Int J Androl* 2007;30(4):366–76; discussion 376. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00755.x.
 36. McGary E.C., Onn A., Mills L., Heimberger A., Eton O., Thomas G.W., Shtivelband M., Bar-Eli M. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor receptor phosphorylation of melanoma cells but does not affect tumorigenicity *in vivo*. *J Invest Dermatol* 2004;122(2):400–5. doi: 10.1046/j.0022-202X.2004.22231.x.
 37. Bond M., Bernstein M.L., Pappo A., Schultz K.R., Krailo M., Blaney S.M., Adamson P.C. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: A Children's Oncology Group study. *Pediatr. Blood Cancer* 2008;50:254–8. doi: 10.1002/pbc.21132.
 38. Grignani G., Palmerini E., Ferraresi V., D'Ambrosio L., Bertulli R., Asaftei S.D., Tamburini A., Pignochino Y., Sangiolo D., Marchesi E., Capozzi F., Biagini R., Gambarotti M., Fagioli F., Casali P.G., Picci P., Ferrari S., Aglietta M.; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: A non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2015;16:98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2.
 39. Oldham S., Hafen E. Insulin/IGF and target of rapamycin signaling: a TOR de force in growth control. *Trends Cell Biol* 2003;13(2):79–85. doi: 10.1016/S0962-8924(02)00042-9.
 40. O'Reilly K.E., Rojo F., She Q.B., Solit D., Mills G.B., Smith D., Lane H., Hofmann F., Hicklin D.J., Ludwig D.L., Baselga J., Rosen N. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006;66(3):1500–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2925.
 41. Kurmasheva R.T., Dudkin L., Billups C., Debelenko L.V., Morton C.L., Houghton P.J. The insulin-like growth factor-1 receptor-targeting antibody, CP-751,871, suppresses tumor-derived VEGF and synergizes with rapamycin in models of childhood sarcoma. *Cancer Res* 2009;69(19):7662–71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1693.
 42. Naing A., LoRusso P., Fu S., Hong D.S., Anderson P., Benjamin R.S., Ludwig J., Chen H.X., Doyle L.A., Kurzrock R. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2625–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0061.
 43. Schwartz G.K., Tap W.D., Qin L.X., Livingston M.B., Undevia S.D., Chmielowski B., Agulnik M., Schuetze S.M., Reed D.R., Okuno S.H., Ludwig J.A., Keedy V., Rietschel P., Kraft A.S., Adkins D., Van Tine B.A., Brockstein B., Yim V., Bitas C., Abdullah A., Antonescu C.R., Condry M., Dickson M.A., Vasudeva S.D., Ho A.L., Doyle L.A., Chen H.X., Maki R.G. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–82. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70049-4.
 44. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L., Littlefield B.A., Jordan M.A. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther* 2008;7(7):2003–11. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0095.
 45. Kolb E.A., Gorlick R., Reynolds C.P., Kang M.H., Carol H., Lock R., Keir S.T., Maris J.M., Billups C.A., Desjardins C., Kurmasheva R.T., Houghton P.J., Smith M.A. Initial testing (stage 1) of eribulin, a novel tubulin binding agent, by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(8):1325–32. doi: 10.1002/pbc.24517.
 46. Schafer E.S., Rau R.E., Berg S., Liu X., Minard C.G., D'Adamo D., Scott R., Reyderman L., Martinez G., Devarajan S., Reid J.M., Fox E., Weigel B.J., Blaney S.M. A phase 1 study of eribulin mesylate (E7389), a novel microtubule-targeting chemotherapeutic agent, in children with refractory or recurrent solid tumors: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1314). *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(8):e27066. doi: 10.1002/pbc.27066.
 47. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M., Arpino G., De Laurentis M., Puglisi F., De Placido S., Del Mastro L. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol* 2018;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608.
 48. Kennedy A.L., Vallurupalli M., Chen L., Crompton B., Cowley G., Vazquez F., Weir B.A., Tsherniak A., Parasuraman S., Kim S., Alexe G., Stegmaier K. Functional, chemical genomic, and super-enhancer screening identify sensitivity to cyclin D1/CDK4 pathway inhibition in Ewing sarcoma. *Oncotarget* 2015;6(30):30178–93. doi: 10.18632/oncotarget.4903.
 49. Serrano M., Hannon G.J., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993;366(6456):704–7. doi: 10.1038/366704a0.

Статья поступила в редакцию: 10.11.2020. Принята в печать: 12.12.2020.
Article was received by the editorial staff: 10.11.2020. Accepted for publication: 12.12.2020.

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы)

Д.А. Иволгин¹, Д.А. Кудлай²⁻⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²АО «ГЕНЕРИУМ»; 123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, 10; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24

Контактные данные: Дмитрий Александрович Иволгин ida59m@mail.ru

Знания о механизмах действия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (МСК) с момента их открытия претерпели значительную эволюцию. С первых попыток использовать замечательные свойства МСК в восстановлении функций органов и тканей встал важнейший вопрос — насколько безопасным будет их применение? Одним из аспектов безопасности применения такого биоматериала являются туморогенность и онкогенность. Как показали многочисленные исследования, те механизмы, при помощи которых МСК реализуют свой регенеративный потенциал, могут, в принципе, оказывать стимулирующее действие и на клетки опухоли. В данном обзоре представлены частные механизмы, оказывающие потенциально проопухолевое действие, к которым можно отнести хоуминг МСК в место опухоли, поддержка репликативного и пролиферативного сигнального пути как раковых клеток, так и стволовых раковых клеток, ангиогенез, воздействие на эпителиально-мезенхимальный переход. Наряду с проопухолевыми описаны и механизмы возможного противоопухолевого действия — прямое подавление роста опухоли, нагрузка и транспортирование химиотерапевтических агентов, онколитических вирусов, генетические модификации для таргетирования рака, доставка в опухоль «генов самоубийства». Также приведен небольшой обзор проводящихся в настоящее время клинических испытаний МСК в качестве противоопухолевых средств при злокачественных новообразованиях различной локализации (желудочно-кишечный тракт, легкие, яичники).

Ключевые слова: мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, пролиферативный сигнал, эпителиально-мезенхимальный переход

Для цитирования: Иволгин Д.А., Кудлай Д.А. Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):64–84.

Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature)

D.A. Ivolgin¹, D.A. Kudlay²⁻⁴

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; ²JSC "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8–2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ⁴National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Knowledge about the mechanisms of action of mesenchymal multipotent stromal cells (MSC) has undergone a significant evolution since their discovery. From the first attempts to use the remarkable properties of MSC in restoring the functions of organs and tissues, the most important question arose — how safe their use would be? One of the aspects of safety of the use of such biomaterial is tumorigenicity and oncogenicity. Numerous studies have shown that the mechanisms by which MSC realize their regenerative potential can, in principle, have a stimulating effect on tumor cells. This review presents specific mechanisms that have a potentially pro-tumor effect, which include the homing of MSC to the tumor site, support for replicative and proliferative signaling of both cancer cells and cancer stem cells, angiogenesis, and effects on the epithelial-mesenchymal transition. Along with pro-tumor mechanisms, the mechanisms of possible antitumor action are also described — direct suppression of tumor growth, loading and transportation of chemotherapeutic agents, oncolytic viruses, genetic modifications for targeting cancer, delivery of "suicide genes" to the tumor. Also, in conclusion, a small review of the current clinical trials of MSC as antitumor agents for malignant neoplasms of various localization (gastrointestinal tract, lungs, ovaries) is given.

Key words: mesenchymal multipotent stromal cells, proliferative signal, epithelial-mesenchymal transition

For citation: Ivolgin D.A., Kudlay D.A. Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):64–84.

Информация об авторах

Д.А. Иволгин: к.м.н., и. о. заведующего научно-исследовательской лабораторией клеточных технологий СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: ida59m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8073-5944>

Д.А. Кудлай: д.м.н., вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ», профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ГНЦ «Институт иммунологии», e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Information about the authors

D.A. Ivolgin: Cand. of Sci. (Med.), Acting Head of the Scientific Research Laboratory of Cell Technologies of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ida59m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8073-5944>

D.A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Vice-President for the Introduction of New Medical Technologies of JSC "GENERIUM", Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology № 71 NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Вклад авторов

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

Д.А. Кудлай: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научное и литературное редактирование статьи

Authors' contributions

D.A. Ivolgin: 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

D.A. Kudlay: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, scientific and literary editing of the article

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

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

Введение

В начале XXI века использование мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (МСК) стало предметом клинических исследований (КИ) как потенциальный метод лечения главным образом из-за их иммунорегуляторных и стимулирующих регенерацию свойств [1], а также простоты выделения и экспансии [2]. Использование МСК в клинике сопровождалось вначале большим энтузиазмом, а число клинических испытаний на основе МСК постоянно растет и составляет на сегодня во всем мире более 750 КИ на различных фазах, направленных на оценку потенциала клеточной терапии на основе МСК. Ряд КИ показал эффективность этого типа клеток в лечении таких состояний, как реакция «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, ревматоидный артрит, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 1/2 типов, травма спинного мозга, переломы/дефекты костей, хондральные/остеохондральные дефекты, цирроз печени, боковой амиотрофический склероз и детский церебральный паралич [3]. Однако необходимо отметить, что не все КИ на основе МСК достигли своих первичных конечных точек эффективности, и заявления о пользе таких методов терапии могут быть предвзяты из-за высокого коммерческого интереса [4]. Уникальные характеристики МСК, которые делают их подходящими для использования в КИ, могут привести к осложнениям и нежелательным исходам, в том числе и к образованию опухоли, ее прогрессированию и метастазированию. До 2007 г. большинство опубликованных данных были в пользу противоопухолевых свойств МСК [5, 6], но, когда

A.E. Karnoub et al. показали, что совместное введение МСК человека с клеточными линиями рака молочной железы (РМЖ) ускоряет рост опухоли и метастазирование [7], наступил переломный момент. С их наблюдений фактически начались дальнейшие исследования, изучающие противоопухолевые и стимулирующие опухоль свойства этих клеток [8], и опубликованные к настоящему моменту данные говорят о том, что МСК могут быть одними из важных игроков в процессах роста и прогрессирования опухоли [9].

Область знаний о роли МСК в развитии опухоли значительно продвинулась с начала 2000-х годов [10]. Помимо уникальной особенности МСК мигрировать в поврежденные и патологические ткани, они могут играть важную роль в развитии рака, а именно за счет вклада в несколько характерных особенностей рака: 1) обеспечение возможности репликативного бессмертия раковых клеток, 2) поддержка устойчивого пролиферативного сигнала для раковых клеток и раковых стволовых клеток (РСК), 3) действие на эпителиальный и мезенхимальный переход и метаболизм раковых клеток, 4) предотвращение МСК роста супрессора(-ов) сопротивления клеточной гибели и 5) стимулирование ангиогенеза [11].

Хоуминг мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в место опухоли

Хемокины или в более общем смысле цитокины являются одними из основных игроков, ответственных за миграцию МСК к опухоли, что неудивительно, поскольку хемокины в избытке продуцируются в месте локализации опухоли [12, 13]. Кроме того, лечение опухоли может также способствовать мигра-

ции МСК к ней. Было показано, что облучение опухолевых клеток молочной железы усиливает высвобождение TGF β 1, VEGF и тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) опухолевыми клетками, что усиливает миграцию МСК в направлении раковых клеток [14]. Кроме того, факт миграции зависел от усиления регуляции CCR2 на МСК после воздействия облученных раковых клеток. Используя крысиные МСК, L.G. Menon et al. показали, что миграция МСК в направлении раковых клеток включает в себя повышенную регуляцию CXCL12 в МСК [15]. CXCL8 был вовлечен в миграцию МСК, полученных из пуповинной крови и костного мозга (КМ) человека [16], в направлении глиом. Интересно, что даже когда МСК получены из одного и того же источника, например, КМ, в обеспечении сигнальных стимулов для миграции МСК к раковым клеткам участвуют различные цитокины. Например, CCL2 и CCL25 являются основными хемокинами, ответственными за стимуляцию миграции МСК КМ человека в направлении РМЖ [17] и множественной миеломы [18] соответственно. Миграция МСК КМ человека к клеткам гепатомы включает в себя высвобождение раковыми клетками CCL15 и CCL20 [19], а хемокин фактора ингибирующего миграцию макрофагов, секретируемый различными типами рака, может привлекать человеческие МСК КМ CXCR4-зависимым образом [20]. Таким образом, тип высвобождаемых цитокинов, имеющий решающее значение для опосредования миграции МСК, частично зависит от типа опухолевых клеток и их ниши.

Другой способ, которым МСК может медиировать тропизм опухоли, — это секреция внеклеточных везикул, таких как экзосомы. Было показано, что клетки холангиокарциномы секретируют внеклеточные везикулы, которые способствуют высвобождению CXCL1, CCL2 и IL-6 из МСК, что способствует миграции МСК к опухолевым клеткам. Кроме того, кондиционированная среда МСК, подвергшихся воздействию таких опухолевых внеклеточных везикул, может способствовать пролиферации опухолевых клеток через интерлейкин (IL)-6 сигналинг [21]. Помимо цитокинов, в тропизме МСК потенциально участвуют и другие факторы. *In vivo* ингибирование пептидов лейцин-лейцин 37 (LL-37) значительно снижает приживание МСК в опухоли яичников [22]. Среди других факторов, потенциально участвующих в хемотаксисе МСК к раковым клеткам, также были предложены циклофилин В и фактор роста гепатоцитов (HGF) [23]. Трансформирующий фактор роста ss1 (TGF-ss1) и нейротрофин-3 (NT-3) также вносят свой вклад в глиома-направленный тропизм МСК человека [24]. Ряд клеточных линий солидных опухолей человека экспрессируют высокие уровни uPA (активатора урокиназного плазминогена) и растворимого uPAR (рецептора активатора урокиназного плазминогена) в кондиционированных средах опухолевых клеток. uPA является одним из факторов, ответственных за

миграцию МСК в направлении нейрональных стволовых клеток [25]. Этот паракринный шлейф сигналинга между опухолями и МСК напоминает таковой в поврежденных тканях, где МСК и другие воспалительные клетки рекрутируются в места повреждения такими фибринолитическими факторами, как uPAR. Эти высвобождаемые из МСК факторы в свою очередь создают протеолитическую среду и активируют следующий набор протеаз, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП), которые обеспечивают высвобождение цитокинов и хемокинов [26]. Несколько исследовательских групп также подчеркнули решающую роль ММП-1, продуцируемой МСК, способствующей тропизму через взаимодействие с осью CXCL12/CXCR-4 [27, 28].

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки — вклад в репликативное бессмертие раковых клеток

Одним из отличительных признаков рака является способность к непрерывной пролиферации. Такое репликативное бессмертие вызывается дисфункцией теломер, подавлением опухолевых супрессоров, таких как p53 и P16/pRb, и активацией онкогенов. Было показано, что МСК крыс претерпевают спонтанную трансформацию *in vitro*, возможно, за счет эпигенетического подавления P16 [29]. В недавнем исследовании изучались характеристики МСК крыс до и после спонтанной трансформации. В соответствии с предыдущим исследованием P16 был значительно подавлен. Кроме того, эта же исследовательская группа обнаружила, что трансформированные МСК содержат высокие уровни мутантного p53, который теряет способность связываться с геном выживания. Как следствие, в этих трансформированных МСК заметно повышалась экспрессия генов выживания, и они демонстрировали характеристики РСК, такие как потеря контактного ингибирования, мультипотенция к мезенхимальным линиям и свободный рост [30].

Поддержка мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками пролиферативного и метастатического сигналов раковых клеток

Одно из первых исследований, в котором сообщалось о вовлечении хемокинов в повышенную метастатическую способность раковых клеток в присутствии МСК, было опубликовано группой R.A. Weinberg. Авторы показали, что МСК при контакте с раковыми клетками высвобождают хемокин CCL5, который отвечает за усиление метастазирования клеток РМЖ [7]. J. Luo et al. впоследствии показали, что МСК секретируют CCL5, который подавляет AR (рецептор андрогена)-сигналинг в клетках рака предстательной железы (РСa), усиливая экспрессию HIF2 α в РСa и способствуя метастазированию [31]. Одним из объяснений гиперсекреции CCL5 МСК может быть высвобождение опухолевыми клетками IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) [32] или провоспалитель-

тельного пептида LL-37, которые индуцировали бы не только продукцию CCL5, но и IL-6, IL-10 и VEGF, что увеличивало бы ангиогенез и рост опухолей яичников [22]. Было показано, что IL-6 в высоких концентрациях сам по себе продуцируется МСК, кондиционированными опухолевыми клетками, и участвует наряду с секрецией VEGF в более быстром росте клеток рака яичников в ко-культуре с МСК [33]. Опухолевый остеопонтин также индуцирует продукцию МСК CCL5, который связывается с интегриновыми рецепторами поверхности клеток. МСК стимулируют метастазирование раковых клеток и при контакте с ними приобретают фенотип САФ (опухоль-ассоциированные фибробласты) с α -гладкомышечным актином, тенасцином, CXCL12, фибробласт-специфическим белком-1 и сверхэкспрессией ММП-2 и ММП-9 [34]. Кондиционированная среда метастатических клеток РМЖ при высвобождении IL-1 β раковыми клетками способна индуцировать продукцию ряда хемокинов (в частности CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL8, CCL20) и последующую активацию NF- κ B-пути в МСК. Хемокины, продуцируемые МСК, в свою очередь, способны повышать подвижность клеток РМЖ, создавая порочный круг [35]. Кроме того, следует также отметить, что МСК естественным образом продуцируют высокие уровни хемокинов CXCL1 и CXCL5, которые увеличивают миграцию клеток РМЖ мыши со средним Т-антигеном вируса полиомы (Pymt) [36]. Было показано, что подобные хемокины играют важную роль в стимулирующем действии МСК на ряд других типов рака [37]. Другой тип действия МСК, который иногда также влияет на хемокиновый сигналинг, связан с полученными из МСК экзосомами, которые могут модулировать рост и инвазию опухоли. Было показано, что экзосомы, полученные из метастатических клеток меланомы, могут обучать клетки КМ прометастатическому фенотипу через эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и увеличивать проницаемость кровеносных сосудов [38]. Экзосомы из МСК также способны стимулировать рост опухоли карциномы носоглотки как *in vitro*, так и *in vivo*, в частности, за счет продукции FGF19 [39]. Факторы роста также играют определенную роль в контроле развития опухоли с помощью МСК. Секретция TGF- β 1 PCa способна усиливать миграцию МСК к раковым клеткам *in vitro*, а также индуцирует трансдифференцировку МСК в САФ, которые, в свою очередь, будут усиливать инвазивность PCa [40]. МСК индуцируют миграцию клеток РМЖ также через высвобождение TGF- β и активацию rho-ассоциированной киназы, фокальной адгезионной киназы и ММП [41]. L. Berger et al. показали, что МСК КМ усиливают рост опухоли карциномы легкого за счет транс-шеддинга амфирегулина (AREG) из мембраны опухолевых клеток с помощью TNF α -конвертирующего фермента, переносимого плазматической мембраной МСК КМ. Выделение МСК из карциномы желудка

показало, что эти обученные МСК могут усиливать рост опухоли за счет высвобождения HGF [42]. МСК, полученные из пуповины, могут увеличивать рост опухоли и метастазирование клеток холангиокарциномы через индукцию сигнала Wnt/ β -катенина в раковых клетках [43], МСК КМ и клетки острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) взаимодействуют через взаимную индукцию сигнала Notch в обоих типах клеток, что поддерживает развитие ОМЛ [44].

С другой стороны, МСК могут оказывать супрессивный эффект на опухоль. Было показано, что кондиционированные среды, полученные из МСК плода человека, экспрессируют высокие уровни белков, связывающих фактор роста инсулина IGFs, и могут секвестрировать свободные инсулиноподобные факторы роста (IGFs) для ингибирования пролиферации клеток гепатоцеллюлярной карциномы через остановку клеточного цикла [45]. Связанный с Dkk-1 белок 1 (Dkk-1), секретируемый МСК, ингибирует рост клеток РМЖ через депрессию сигнала Wnt и, в частности, за счет снижения уровня β -катенина в клетках РМЖ [46]. Также задействуются и другие сигнальные пути, включая митоген-активированные протеинкиназы (MAPK) и Akt. Например, МСК КМ могут снижать пролиферацию, жизнеспособность и миграцию немелкоклеточного рака легких за счет подавления регуляции факторов инициации трансляции (eIF4E и eIF4G1) и передачи сигналов MAPK [47]. Более того, A.Y. Khakoo et al. было показано, что МСК оказывают противоопухолевое и проапоптотическое действие на клетки саркомы Капоши, подавляя активность Akt в раковых клетках [6]. МСК продуцируют экзосомы, содержащие miR-16, которые способны подавлять выработку VEGF и VEGFR клетками РМЖ и, в свою очередь, снижать рост опухоли *in vivo* со снижением васкуляризации, даже при том, что большинство исследований показали проопухолевый эффект МСК на РМЖ [48]. Кроме того, в одном исследовании наблюдали, что стромальные клетки жировой ткани (ЖТ) продуцируют экзосомы, содержащие miR-122, которые делают клетки гепатоцеллюлярной карциномы чувствительными к химиотерапии [49].

Поддержка мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками пролиферативного сигнала в раковых стволовых клетках

РСК обладают уникальными свойствами с точки зрения возникновения рака, усиления метастазирования и лекарственной устойчивости. Интересно, что несколько исследований показали, что МСК могут усиливать стволовость раковых клеток. Это может произойти в результате прямого воздействия на классические гены, участвующие в стволовости. МСК, выделенные из опухолей яичников, увеличивают количество РСК за счет продукции костного морфогенетического белка BMP2 и BMP4 [50]. Более того, та же группа показала, что клетки опухоли яичников могут секретировать Hedgehog, который,

в свою очередь, стимулирует выработку BMP4, отвечающего за насыщение PCK и устойчивость к химиотерапии [51]. Ко-культивирование MCK с клетками PMЖ вызывает увеличение экспрессии этими клетками miR-199 и miR-214, в чем участвует также FoxP2, что приводит к усилению метастазирования и фенотипа PCK у клеток PMЖ. Эти 2 miR подавляют экспрессию Forkhead-Box P2 (FoxP2) и отвечают за увеличение количества PCK, способствуя образованию опухоли и ее метастазированию [52]. Известно, что хемокины и некоторые цитокины играют важную роль в модуляции PCK. Раковые клетки толстой кишки продуцируют IL-1 α и IL-1 β , которые индуцируют секрецию MCK PGE2, который способен затем взаимодействовать с IL-1 для увеличения продукции MCK таких цитокинов, как IL-6, CXCL1 и CXCL8, что приводит к активации β -катенинового пути и повышению свойств стволовых клеток у раковых клеток [53]. MCK способны увеличивать количество PCK молочной железы и, в частности, процент альдегиддегидрогеназа (АЛДГ)-позитивных клеток. Ко-культура MCK с клетками PMЖ увеличивает продукцию лигандов CXCR2 (CXCL1, 5, 6, 7, 8), которые способны увеличивать процент PCK [54]. Кроме того, CXCL7, продуцируемый MCK, может регулировать уровень лигандов CXCR2. Кондиционированная среда MCK содержит цитокины (IL-6, CXCL8) и индуцирует экспрессию факторов плюрипотентности (c-Myc, Oct-4, Sox2), а также путей AMPK/mTOR и NF- κ B в клеточных линиях колоректального рака [55]. Аналогичное исследование показало, что IL-6, продуцируемый MCK, ответственен за увеличение доли PCK (CD133-/CD166-/EpCAM-) в популяции клеток колоректального рака за счет активации пути JAK2-STAT3 в раковых клетках [56]. J. Luo et. al показали, что повышенная регуляция экспрессии CCL5 в клетках MCK KM и PCa после инфильтрации MCK в опухоль понижает затем сигналинг AR и увеличивает процент PCK. Это увеличение количества стволовых клеток PCa и приводит впоследствии к усилению регуляции ММП-9, молекул ZEB-1, CD133 и CXCR4 и усилению метастатической способности клеток PCa [57].

Воздействие мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток на эпителиальный и мезенхимальный переход и метаболизм раковых клеток

Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) является ключевым событием в инвазии опухоли, когда слои эпителиальных клеток теряют свою апико-базальную полярность, подвергаются ремоделированию матрикса, что приводит к распространению и инвазии раковых клеток. Сообщалось, что MCK стимулируют EMT и индуцируют свойства стволовости, которые позволяют раковым клеткам приобретать повышенную подвижность и выживаемость в сосудистом русле. MCK и раковые клетки двусторонне обмениваются несколькими типами материалов, включая экзосомы, митохондрии, а также компоненты кле-

точных мембран [58]. MCK KM способны переносить митохондрии в клетки PMЖ, что приводит к усиленному окислительному фосфорилированию, росту и инвазии раковых клеток [59]. Ко-культура клеток PMЖ с MCK приводила к EMT-фенотипу, характеризующемуся понижением регуляции эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин, с соответствующим повышением регуляции мезенхимальных маркеров, виментина, N-кадгерина и белков семейства Snail [60]. Точно так же было показано, что кондиционированная среда, полученная из MCK, запускает EMT в раковых клетках, тем самым способствуя метастатическому потенциалу этих клеток [61]. В ряде источников сообщалось, что взаимодействие MCK с раковыми клетками приводит к приобретению ими фенотипа ассоциированных с раком фибробластов (CAF) [10]. CAF обычно характеризуются высокой экспрессией CXCL12, α -гладкомышечного актина (α -SMA) и поверхностного белка фибробластов (FSP) [62]. CAF были вовлечены в поддержание инвазивного роста опухоли путем рециркуляции продуктов анаэробного метаболизма раковых клеток. MCK также могут повышать выживаемость клеток за счет усиления регуляции и секреции антиоксиданта станниокальцина-1 (STC1), снижающего уровень активных форм кислорода (АФК), митохондриальный мембранный потенциал, и увеличения продукции лактата, что приводит к снижению АФК-индуцированного апоптоза и усилению энергетического метаболизма раковых клеток, т. е. к эффекту Варбурга [63]. Кроме того, MCK могут модулировать метаболизм раковых клеток и пролиферацию через секрецию экзосом и наоборот. В недавнем исследовании продемонстрировано, что экзосомы, продуцируемые при раке предстательной железы, могут нарушать адипогенную дифференцировку MCK, но благоприятствовать дифференцировке MCK в миофибробласты, что должно способствовать васкуляризации и росту опухоли [64]. Ко-культура MCK с раковыми клетками может привести к морфологическому изменению MCK, зависящему от экспрессии E-кадгерина и IL-1 β раковыми клетками. Фармакологическое ингибирование FAK, MAPKK и полимеризации актина полностью прекращало морфологические изменения MCK [65]. Помимо раковых клеток было также показано, что с MCK взаимодействуют и макрофаги, увеличивая продукцию ими ряда цитокинов, в том числе IL-6, CCL2, 5, 7, 20 и CXCL1, 3, 6, 8 [66]. Кроме того, сообщалось, что MCK приобретают эпителиальные характеристики путем слияния с эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта [67], что также наблюдалось между MCK и клетками PMЖ [68]. По меньшей мере 20 % CAF, выделенных из опухоли желудка, были образованы из MCK KM. Эти CAF, так же как и MCK, экспрессировали высокие уровни трофических факторов, включая IL-6, Wnt5a и BMP-4, и рекрутировались в опухолевые участки по TGF- β и CXCL12-зависимому пути [69]. Процесс приобретения фенотипа CAF или возможно-

го слияния с окружающими эпителиальными клетками в полной мере не выяснен. Некоторые сообщения определяют 2 класса поляризованных МСК. Toll-подобный рецептор (TLR)1–6 был идентифицирован на первичных МСК человека и стимуляция TLR, как сообщалось, усиливает миграционную функцию МСК [70]. TLR4-праймированные МСК поляризуются в провоспалительный фенотип МСК1, тогда как TLR3-праймированные МСК поляризуются в классический иммуносупрессивный фенотип МСК2 [71]. Классификация на 2 фенотипа в основана на конкретном цитокиновом профиле, который включает в себя сверхэкспрессию TGF и его нижестоящих эффекторов SMAD3 и SMAD4. МСК1 способны ингибировать рост опухоли и метастазирование, тогда как МСК2 делают обратное [72].

Как мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки предотвращают подавление роста

Одной из основных особенностей МСК является их иммуносупрессивный потенциал, который широко изучен и представляет собой привлекательную точку приложения для терапии иммунологических заболеваний. МСК могут регулировать пролиферацию, активацию и эффекторную функцию Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и NK-клеток посредством прямого межклеточного контакта или продуцирования растворимых факторов, таких как простагландин E₂, индолеамин 2,3-диоксигеназа (ИДО), фактор некроза опухоли- α , стимулированный ген/белок 6, оксид азота и трансформирующий фактор роста (TGF- β)-1 [73]. МСК способны ингибировать пролиферацию Т-клеток, В-клеток и NK-клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, что может способствовать росту опухоли у аллогенных животных [74]. Проопухолевое действие МСК на рост опухоли и метастазирование клеток РМЖ включает более низкую цитотоксическую активность спленоцитов, NK-клеток и CD81-Т-клеток *in vitro*. Кроме того, опухоли, обработанные МСК, имеют значительно более низкий процент CD31NKp461 NKT-подобных, более высокий процент CD41Foxp31 Т-клеток, повышенный сывороточный уровень Th2 и сниженный сывороточный уровень Th1-цитокинов, а также значительно более высокое количество CD41-клеток, экспрессирующих IL-10 [75]. Иммуносупрессия, опосредованная МСК, может происходить через паракринные растворимые факторы. Например, простагландин E₂, высвобождаемый из МСК, может инициировать продукцию IL-10 макрофагами [76] и препятствовать созреванию моноцитов в дендритные клетки [77]. Кроме того, МСК также могут стимулировать Th1-клетки к секреции меньшего количества IFN- γ и заставлять Th2-клетки увеличивать секрецию иммуносупрессивного IL-4 [78]. Было показано, что МСК, полученные из опухолей шейки матки, снижают регуляцию поверхностных молекул HLA класса I (HLA-A*0201) [79], что приводит к усилению выработки IL-10 и способствует

созданию иммунонеактивной и спокойной ниши. Аналогичным образом МСК, полученные из опухолей РМЖ, показывали высокий уровень иммуносупрессивных факторов, включая IL-10, IL-4 и TGF- β 1 [80]. ИДО является ферментом, ограничивающим скорость деградации триптофана [81]. Остановка роста Т-лимфоцитов наблюдалась при воздействии на клетки спровоцированного ИДО дефицита триптофана [82], что привело к способности опухолевых клеток ускользать от иммунного надзора. МСК человека при стимуляции IFN- γ экспрессируют белок ИДО, проявляют его функциональную активность и ингибируют аллогенные Т-клеточные реакции [83]. Прекодиционированные с IFN- γ МСК не только подавляют пролиферацию Т-клеток, но и могут индуцировать остановку роста В-клеток и апоптоз ИДО-зависимым образом [84]. Индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), продуцируемая мышинными МСК, также проявляет сходный эффект подавления Т-клеток, что приводит к усилению роста опухолевых клеток меланомы [85]. Другой механизм иммуносупрессии МСК опосредован высокой экспрессией лигандов CCR2, которые могут рекрутировать в опухоль иммуносупрессивные клетки, такие как CD11b⁺Ly6C⁺-моноциты, F4/80⁺, макрофаги и CD11b⁺Ly6G⁺-нейтрофилы [86]. В той же линии МСК от пациентов с фолликулярной лимфомой при ко-культуре со злокачественными В-клетками способствуют дифференцировке моноцитов в сторону проангиогенного и липополисахарид-невосприимчивого фенотипа, близкого к фенотипу опухоль-ассоциированных макрофагов (TAM), и продуцируют более высокие уровни CCL2 [87].

Противостояние гибели клеток

Интересно отметить, что МСК способны придавать устойчивость к противораковым препаратам, а также к другим повреждающим ДНК агентам, таким как облучение. Ко-культура МСК и клеток РМЖ обеспечивает резистентность к трастузумабу путем активации нерецепторной тирозинкиназы c-Src и снижения регуляции гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) [88]. Было также показано, что МСК придают раковым клеткам устойчивость к цисплатину и бортезомину путем локального высвобождения растворимых факторов, таких как IL-6 и CXCL8 [89], и IL-6, IL-10, IGF-1, VEGF и Dkk-1 [18]. Некоторые из этих цитокинов были вовлечены в усиление стволовости раковых клеток; поэтому неудивительно, что еще один механизм, с помощью которого МСК обеспечивают устойчивость к химиотерапии, обусловлен их способностью использовать свойства, аналогичные свойствам РСК. В одном исследовании нацеленное метилирование промоторов генов-супрессоров опухолей в МСК приводило к трансформации клеток в сторону опухолеобразующих клеток, которые проявляли повышенную резистентность к лечению цисплатином [90]. МСК также могут способствовать «спячке» клеток РМЖ через высвобождение

экзосомами miR-23b, нацеленного на миристоилированный, богатый аланином субстрат протеинкиназы C (MARCKS, промотор клеточной подвижности и циклирования, участвующий в патогенезе метастатического рака) [91]. В той же линии клетки РМЖ могут стимулировать выработку miR-222/223 МСК, что также индуцирует как «спячку» раковых клеток, так и резистентность к лечению карбоплатином [92]. Остается неясным, может ли miR-222/223 нацеливаться на циклины. Помимо растворимых цитокинов, МСК может также высвобождать полиненасыщенные жирные кислоты, в частности полиненасыщенные жирные 12-оксо-5,8,10-гептадекатриеновую и гексадека-4,7,10,13-тетраеновую (16:4(n-3)) [93]. Блокирование центральных ферментов, участвующих в производстве этих жирных кислот, может эффективно sensibilizировать раковые клетки против гемотерапевтических препаратов. Было также продемонстрировано, что МСК обеспечивают радиорезистентность. Это связано с тем, что МСК экспрессируют высокие уровни ключевых белков ответа на повреждение ДНК, включая ATM, Chk2 и ДНК-лигазу IV; высокие уровни антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL и низкие уровни проапоптотических белков Bim и Puma [94].

Модуляция ангиогенеза мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками

Одним из стимулирующих опухоль действий МСК является их способность активизировать ангиогенез, который является одним из основных свойств рака. Ко-культура МСК с опухолевыми клетками приводила к повышенной продукции ангиогенных факторов, таких как VEGF и IL-6 [33]. Было показано, что VEGF, секретируемый МСК, способствует ангиогенному прорастанию *in vitro*, в то время как сами МСК не дифференцировались в эндотелиальные клетки (ЭК) *in vitro* и *in vivo* [95]. Было показано, что лучевая терапия увеличивает высвобождение CXCL12, PDGF-В опухолевыми клетками, которые не только привлекают МСК к месту опухоли, но и индуцируют вновь рекрутированные МСК дифференцироваться в перициты, что способствует васкулогенезу и росту опухоли [96]. Исследования показали, что МСК, а также экзосомы из МСК могут стимулировать раковые клетки секретировать VEGF, который, в свою очередь, способствует росту опухоли, активируя внеклеточный сигнально-регулируемый путь киназы 1/2 (ERK1/2) [97] соответственно. Аналогичным образом IL-6, секретируемый МСК, может также модулировать ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток во время развития опухоли. IL-6, секретируемый МСК, увеличивает секрецию эндотелиоцит-производного эндотелина-1 (ET-1) раковыми клетками. ET-1 является мощным митогеном для ЭК, гладкомышечных клеток сосудов и опухолевых клеток. Интересно, что W.H. Huang et al. показали, что рост опухоли может быть эффективно ингибирован путем таргетирования

IL-6/ET-1/Akt или ERK-пути взаимодействия опухоли и стромы [98], но и что IL-6, секретируемый МСК, может индуцировать нераковые стволовые клетки экспрессировать маркеры РСК, тем самым повышая способность формировать опухоль *in vivo* [56]. При РМЖ повышенный уровень IL-6 коррелирует с увеличением метастатического распространения [99] и плохой выживаемостью пациентов [12]. При определенных обстоятельствах МСК могут вызывать антиангиогенный ответ через паракринный путь, который снижает степень рекрутирования ЭК-предшественников и способность формировать эндотелиальные трубки [100], а также ингибирует проангиогенные факторы, что приводит к прекращению роста опухоли. Интересно, что экзосомы, полученные из МСК КМ мышей, страдающих множественной миеломой, имели более высокие уровни IL-6, и было показано, что эти МСК способствуют росту опухоли. Напротив, экзосомы, полученные из МСК нормального КМ, ингибировали рост опухолевых клеток [101].

Нет никаких сомнений в том, что МСК могут оказывать глубокое влияние на исход развития опухоли. Причины, по которым это действие является положительным или отрицательным, по-прежнему не установлены и некоторые исследования только начинают их нащупывать, в том числе рассматривают происхождение МСК или природу опухолевых клеток, используемых в экспериментах. Понимание того, как функционируют МСК, важно для контроля или таргетирования МСК в терапевтических стратегиях. Поразительно, что МСК обладают способностью воздействовать на все стадии канцерогенеза, включая возникновение РСК, рост опухоли, ЕМТ, метастазирование рака, ангиогенез, а также устойчивость к различным видам лечения. Кроме того, МСК обладают тропизмом к опухолевым участкам и поэтому особенно привлекательны для рассмотрения в качестве носителей лекарств. Однако в настоящее время неясно, следует ли рассматривать вопрос об использовании наивных МСК или МСК, модифицированных соответствующими терапевтическими генами. Если да, то рекомендуемая дозировка/место выделения, донорская вариабельность, возможные трансформации МСК вследствие длительных пассажей культуры *in vitro* и выбор вирусного вектора, используемого для введения терапевтических генов в МСК, должны быть тщательно продуманы. В качестве альтернативы можно было бы рассмотреть возможность использования терапевтических факторов, выделяемых из МСК, которые ранее подвергались воздействию лекарственных препаратов. Их часто трудно квалифицировать и/или количественно оценить, что делает взаимосвязь МСК и опухолевых клеток более загадочной и затрудняет клиническое применение для возможного лечения рака. Будущие задачи этой области, безусловно, будут заключаться в понимании ключевых особенностей клеток, окружающих МСК, которые будут диктовать про- или противораковые свойства МСК.

Таблица 1. Методы получения и характеристики МСК в некоторых исследованиях [8]

Table 1. Methods of obtaining and characteristics of MSC in some studies [8]

Ссылка Reference	Источник Source of MSC	Техника получения Technique of obtaining	Характеристик Characteristic	Опухоль Tumor	Действие на опухоль Effect on the tumor
Karnoub et al., 2007	КМ (бе- дро) BM (thigh)	Центрифугирование на гра- диенте плотности, саплемент, прилипание к пластику Density gradient centrifugation, supplement, adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD45 ⁻ /GlyA ⁻	Молочная железа Mammary gland	Стимуляция Stimulation
Lacerda et al.	КМ BM	Приобретены в EMD Millipore Acquired from EMD Millipore	Маркеры не определены, остеогенная, адипогенная и хондрогенная дифферен- цировочная способность Markers not identified, osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation ability	Молочная железа Mammary gland	Стимуляция Stimulation
Ye et al., 2012	КМ (под- вздошная кость) BM (iliac bone)	Центрифугирование в гради- енте перколлы, прилипание к пластику Percoll gradient centrifugation, adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD166 ⁺ , HLA-ABC ⁺ , CD34 ⁻ , CD14 ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻ , остеогенная, адипо- генная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic differentiation ability	Предстательная железа Prostate	Стимуляция Stimulation
Lee et al., 2013	ЖТ AT	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD73 ⁺ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ и CD31	Предстательная железа Prostate	Стимуляция Stimulation
Sun et al., 2009	ПК UC	Центрифугирование в гради- енте фиколла, прилипание к пластику Ficoll gradient centrifugation, adhesion to plastic	CD29 ⁺ , CD73 ⁺ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻	Молочная железа Mammary gland	Супрессия Suppression
Sun et al., 2009	ЖТ (молочная железа) AT (mammary gland)	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD73 ⁺ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻ CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD29 ⁺ , CD34 ⁻ , CD14 ⁻ , CD45 ⁻ , HLA-DR ⁻ и CD133 ⁻	Молочная железа Mammary gland	Супрессия Suppression
Otsu et al., 2009	КМ (кры- са, мышь) BM (rat, mouse)	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD59 ⁺ , CD54 ⁺ , CD11b ⁻ , CD45 ⁻	Меланома Melanoma	Супрессия при введении в соотношении 3:1 с ЭК Suppression when administered in a 3:1 ratio with EC
Spaeth et al., 2009	КМ BM	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD146 ⁺ , CD140b ⁺ , CD166 ⁺ , CD31 ⁻ , CD34 ⁻ и CD45 ⁻ , остеогенная, адипогенная дифференциро- вочная способность Osteogenic, adipogenic differentiation ability	Переход в CAF после воздействия клеток рака яичников "SKOV-3" Transition to CAF after exposure to ovarian cancer cells "SKOV-3"	Стимуляция после перехода в CAF Stimulation after transition to CAF
Mishra et al., 2008	КМ BM	Центрифугирование в гради- енте фиколла, прилипание к пластику Ficoll gradient centrifugation, adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , HLA-ABC ⁺ , Stro1 ⁺ , CD11b ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻ , остеогенная, адипогенная и миогенная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic and miogenic differentiation ability	Переход в CAF после воздействия клеток РМЖ "MDA-MB-231" Transition to CAF after exposure to "MDA- MB-231" breast cancer cells	Стимуляция после перехода в CAF Stimulation after transition to CAF
Shangguan et al., 2012	КМ BM	Получены из Центра выдачи МСК при Texas A&M Health Science Center Retrieved from the Texas A&M Health Science Center MSC Issuance Center	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD49c ⁺ , CD49f ⁺ , CD59 ⁺ , CD166 ⁺ , CD34 ⁻ , CD36 ⁻ , CD117 ⁻ и CD45 ⁻ , остеогенная, адипоген- ная и хондрогенная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation ability	Переход в CAF после воздействия клеток РМЖ "MDA-MB-231" Transition to CAF after exposure to "MDA- MB-231" breast cancer cells	Стимуляция после перехода в CAF Stimulation after transition to CAF

Примечание. ПК – пупочный канатик.

Note. BM – bone marrow, AT – adipose tissue, UC – umbilical cord, EC – endothelial cells.

Таблица 2. Исследования, предполагающие, что МСК ингибируют злокачественные гематологические новообразования, снижая пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* [110]

Table 2. Studies suggesting that MSC inhibits malignant hematological neoplasm by reducing the proliferation of tumor cells *in vitro* [110]

Источник МСК <i>Source of MSC</i>	Клетки опухоли <i>Tumor cells</i>	Количество опухолевых клеток <i>Number of tumor cells</i>	Соотношение МСК: клетки опухоли <i>Ratio of MSCs: tumor cells</i>	Предполагаемый механизм <i>Suggested mechanism</i>
МСК КМ мыши <i>Mouse MSC BM</i>	Эритролейкемия (FBL3), ОЛЛ (P388), В-лимфома (A20) <i>Erythroleukemia (FBL3), ALL (P388), B-lymphoma (A20)</i>	2×10^4	1:0,4; 1:1; 1:4; 1:10	Индукция ареста клеточного цикла и апоптоза клеток опухоли <i>Induction of cell cycle arrest and apoptosis of tumor cells</i>
Линия стромальных клеток КМ человека (HFCL) <i>Human BM stromal cell line (HFCL)</i>	ОМЛ (U937, HL-60, HL-60/VCR) <i>AML (U937, HL-60, HL-60/VCR)</i>	2×10^4	—	Индукция экспрессии специфических генов, приводящей к блоку клеточного цикла <i>Induction of the expression of specific genes leading to cell cycle blocking</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ХМЛ (BV173, K562), ОМЛ (KG1a), Т-ОЛЛ (Jurkat) <i>CML (BV173, K562), AML (KG1a), T-ALL (Jurkat)</i>	5×10^3	1:1; 1:5; 1:10; 1:100	Временный арест опухолевых клеток в фазе G1 <i>Temporary arrest of tumor cells in the G1 phase</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ХМЛ (BV173, K562) <i>CML (BV173, K562)</i>	1×10^6	1:100	—
МСК КМ человека и пациентов с ХМЛ <i>Human BM MSC and patients with CML</i>	ХМЛ (K562 и клетки пациента) <i>CML (K562 and patient cells)</i>	—	1:10	Регулировка экспрессии протеина, связанного с апоптозом, и активация сигнального пути Wnt <i>Regulation of apoptosis-associated protein expression and activation of the Wnt signaling pathway</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ХМЛ (BV173), Т-ОЛЛ (Jurkat) <i>CML (BV173), T-ALL (Jurkat)</i>	1×10^6	1:5; 1:10; 1:50; 1:100	Индукция ареста клеточного цикла лейкозных клеток <i>Induction of cell cycle arrest in leukemic cells</i>
МСК КМ пациентов с лейкозией <i>BM MSC patients with leukemia</i>	ХМЛ (K562) <i>CML (K562)</i>	1×10^5	1:10	Индукция ареста клеточного цикла лейкозных клеток <i>Induction of cell cycle arrest in leukemic cells</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ОМЛ (HL60) и ХМЛ (K562) <i>AML (HL60) and CML (K562)</i>	1×10^4	1:1; 1:5; 1:10	Активация p38 MAPK и индукция ареста клеточного цикла лейкозных клеток <i>Activation of p38 MAPK and induction of cell cycle arrest in leukemic cells</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ХМЛ (K562) <i>CML (K562)</i>	5×10^3	Использовался секрет МСК <i>MSC secretion used</i>	Паракринный сигналинг <i>Paracrine signaling</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ОМЛ (HL60) и ХМЛ (K562) <i>AML (HL60) and CML (K562)</i>	1×10^6	1:10	Секреция DKK-1 NANOG <i>DKK-1 NANOG secretion</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	ХМЛ (клетки пациента) <i>CML (patient cells)</i>	1×10^4	1:0,1; 1:1; 1:10	Продукция ИФ-α <i>IFN-α products</i>
МСК КМ человека <i>Human BM MSC</i>	Т-ОЛЛ (Jurkat) <i>T-ALL (Jurkat)</i>	2×10^6	1:10	Активация сигнального пути Notch <i>Activation of the Notch signaling pathway</i>

Примечание. ОЛЛ — острый лимфоидный лейкоз; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ИФ — интерферон, MAPK — митоген-активированная протеинкиназа.

Note. ALL — acute lymphoid leukemia; AML — acute myeloid leukemia, CML — chronic myeloid leukemia, IFN — interferon, MAPK — mitogen-activated protein kinase.

Кроме того, для достижения лучшего эффекта лечения клинические подходы должны будут использовать стратегии, направленные, в частности, на подавление диалога между МСК и раковыми клетками.

Роль в подавлении опухоли

В отличие от описанных выше исследований, имеются данные, свидетельствующие о том, что МСК также могут оказывать ингибирующее действие на

рост опухоли. Подавление роста опухоли отмечено при РМЖ [102], саркоме Капоши [6], модели гепатомы [103] и меланомы [104]. Было обнаружено, что МСК человека, полученные из пуповины и ЖТ, имплантированные в мышиную модель метастазирования РМЖ ингибируют метастазирование в легкие и уменьшают рост опухоли через поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (PARP) и каспазу-3, которые, в свою очередь, могли индуцировать апоптоз [102]. Однако

Таблица 3. Исследования, предполагающие, что МСК воздействуют на злокачественные гематологические новообразования, снижая пролиферацию опухолевых клеток *in vivo* [110]

Table 3. Studies suggesting that MSC affect malignant hematological neoplasms by reducing the proliferation of tumor cells *in vivo* [110]

МСК MSC	Клетки опухоли Tumor cells	Количество опухолевых клеток Number of tumor cells	Животное Animal	Результаты Results	Возможные механизмы Possible mechanisms
МСК КМ мыши Mouse MSC BM	В-лимфома (A20) B-lymphoma (A20)	1×10^4	Мыши линии BALB/c BALB/c mice	Ингибирование роста клеток лимфомы Inhibition of lymphoma cell growth	Ингибирование секреции IL-10 иммунной эвазии клеток лимфомы Inhibition of IL-10 secretion by immune evasion of lymphoma cells
МСК КМ человека Human BM MSC	Лимфома (BJAB and SKW6.4) Lymphoma (BJAB and SKW6.4)	2×10^6	Мыши линии SCID SCID mice	Ингибирование роста клеток лимфомы Inhibition of lymphoma cell growth	Индукция апоптоза ЭК EC apoptosis induction
МСК ЖТ человека Human AT MSC	ХМЛ (K562) CML (K562)	2×10^5	Мыши линии BALB/c-nu BALB/c-nu mice	Ингибирование пролифе- рации клеток лейкемии Inhibition of leukemia cell proliferation	Индукция ареста клеточного синтеза секретацией DKK-1 Induction of arrest of cell synthesis by DKK-1 secretion

Примечание. ХЛЛ — хронический лимфоидный лейкоз.

Note. CLL — chronic lymphoid leukemia.

МСК, полученные из КМ, ЖТ и пульпы зуба, функционально не идентичны, поэтому исследования с использованием МСК из других источников не могут быть воспроизведены с костномозговыми МСК [105, 106]. МСК представляют собой гетерогенную популяцию клеток, содержащую субпопуляции с различной способностью к дифференцировке [107]. Кроме того, было обнаружено, что МСК экспрессируют маркеры эмбриональных стволовых клеток или плюрипотентности, которые различаются в зависимости от источника. Так, МСК, полученные из КМ, экспрессируют Oct4, Nanog, щелочную фосфатазу и SSEA-4; МСК ЖТ и дермы экспрессируют Oct4, Nanog, SOX2, щелочную фосфатазу и SSEA-4; в то время как кардиальные МСК экспрессируют Oct4, Nanog, SOX2 и SSEA-4 [108]. Поэтому в каждом исследовании важно рассмотреть источник МСК и методы, используемые для их выделения, и характеристики. В табл. 1 представлены экспериментальные методы, используемые для идентификации МСК в ключевых исследованиях. Существует явное расхождение между исследованиями в методах, используемых для выделения МСК, из которых только в некоторых применялся градиент центрифугирования. Кроме того, в каждом исследовании использовался свой набор критериев для характеристики изолированной популяции. Хотя преобладающими положительными маркерами являются CD105 и CD90, нет общей согласованности в молекулярной или фенотипической характеристиках МСК, использованных в каждом исследовании. Различия в методах изоляции и условиях роста могут благоприятствовать определенным субпопуляциям, и будущие исследования в этой области должны акцентироваться на методах изоляции и условиях роста для повышения точности характеристик, используемых в эксперименте популяций стромальных клеток.

К. Otsu et al. показали, что мышинные МСК КМ оказывают цитотоксическое действие на опухоль

в мышинной модели меланомы за счет высвобождения активных форм кислорода при контакте с ЭК, присутствующими в капиллярах. Это индуцировало апоптоз ЭК и уменьшало рост опухоли. Однако цитотоксический эффект МСК наблюдался только при имплантации в высоких концентрациях. МСК, посеянные на капилляры, полученные из ЭК, в матрикеле вызывали цитотоксический эффект при соотношении ЭК и МСК 1:1 или 1:3. Цитотоксичность уменьшалась при снижении количества МСК на порядок [104] и, учитывая, что при раке предстательной железы МСК составляли только 0,01–1,1 % опухоли, эксперименты с использованием высокого соотношения МСК могут не влиять на микроокружение опухоли *in vivo* [109]. Эти данные могут объяснить разницу в результатах, наблюдаемых в исследованиях, показывающих стимуляцию МСК роста опухоли. Другое объяснение противоположных результатов состоит в том, что подобно макрофагам существует поляризация МСК в ответ на секретлируемые опухолью факторы, которые побуждают клетки либо к стимулирующей, либо к подавляющей опухоль функции [72].

Существует также ряд исследований противоопухолевого действия МСК на злокачественные новообразования системы кроветворения (табл. 2, 3).

Вследствие многообразия механизмов, благодаря которым МСК осуществляют весь спектр своих действий, часть их свойств, которые могут относиться и к проопухолевым, может стать средством для борьбы с раком. Так, способность МСК к хоумингу и приживлению в злокачественных тканях наряду с другими их свойствами делает МСК идеальным клеточным транспортом для доставки противоопухолевых препаратов, улучшая их биодоступность. Стратегии по превращению МСК в клеточный транспорт антираковых лекарств можно разделить на 2 типа. Первая стратегия представляет собой негенетическую модификацию МСК, например, их загрузка наночастицами или пре-

паратами, 2-я — генетическая модификация МСК для индукции экспрессии противораковых белков или генов самоубийства.

Поглощение и высвобождение химиотерапевтических агентов мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками

Поскольку МСК относительно устойчивы к цитостатическим и цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, они могут быть загружены лекарственными препаратами и использованы для таргетной противоопухолевой терапии. Один из способов сделать это — растворить активные соединения в культуральной среде МСК. МСК могут включать противоопухолевые препараты в цитоплазму и высвобождать их в культуральную среду зависимым от времени образом. А. Pessina et al. показали, что МСК могут результативно захватывать такие химиотерапевтические препараты, как доксорубин, паклитаксел (РТХ) и гемцитабин, и высвобождать их в активной форме, что приводит к ингибированию роста опухолевых клеток *in vitro* [111–113]. На мышинной модели лейкозного ксенотрансплантата авторы продемонстрировали, что РТХ-примированные МСК оказывают сильное противоопухолевое действие, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток и васкуляризацию неоплазии. Противоопухолевое воздействие примированных МСК в настоящее время изучается на различных типах раковых клеток. Среди прочего А. Vonomi et al. продемонстрировали в 3D-динамической культуральной системе *in vitro*, что РТХ-МСК подавляют рост клеток миеломы человека [114]. МСК также могут доставлять наночастицы (НЧ), загруженные лекарственными препаратами, к специфическим мишеням. Первоначальные исследования представили роль МСК, нагруженных магнитными и флуоресцентно мечеными НЧ в диагностике [115]. М. Roger et al. показали, что кумарин-6-окрашенные полимолочнокислые НЧ (PLA-NPs) и липидные нанокapsулы (LNCs) эффективно поглощаются МСК в зависимом от концентрации и от времени способом, не влияя на жизнеспособность и дифференцировку МСК [116]. Эти результаты побудили использовать НЧ, нагруженные противоопухолевыми соединениями, в стратегиях доставки лекарств на основе МСК. Первоначально НЧ были разработаны для облегчения адресной доставки лекарств путем увеличения стабильности препарата; защиты нуклеотидов от деградации, что облегчает их поступление в ядро; и пролонгирования действия доставляемого препарата, позволяя снизить дозу и возможное уменьшение побочных эффектов. Однако их иммуногенность и неравномерное внутриопухолевое распределение (из-за плотной сети коллагена и высокого давления интерстициальной жидкости в опухолевой среде) часто ограничивают их терапевтический потенциал и клиническое применение [117]. Тем не менее использование МСК в качестве клеточных носителей

для НЧ, нагруженных лекарственными препаратами, может быть эффективным вариантом преодоления ограничений в биораспределении НЧ. МСК могут обойти активацию иммунной системы против НЧ, и поскольку МСК обладают способностью мигрировать в опухолевую ткань, они могут обеспечить проникновение НЧ в ядро опухоли [78]. Клеточное поглощение НЧ может быть опосредовано различными механизмами, включая пассивный транспорт и активный эндоцитоз [118]. Интернализация НЧ МСК может быть облегчена рецепторно-медиированным поглощением, а также зависит от скорости пролиферации клеток, времени воздействия и условий культивирования МСК [119]. Для преодоления недостаточной лекарственной нагрузки МСК НЧ могут быть связаны с клеточной мембраной МСК ковалентной конъюгацией или физической ассоциацией, полученной в результате электростатических и гидрофобных взаимодействий [120]. Кроме того, были также разработаны «умные» НЧ, контролирующие высвобождение лекарственного средства в опухолевых или внешних условиях, таких как высокая температура, низкий уровень pH, наличие ферментов и свет [121, 122]. Т. Sadhukha et al. продемонстрировали эффективную, нацеленную на опухоль стратегию, которая состояла в инженерии МСК для переноски полилактид-ко-гликолидных (PLGA) НЧ, нагруженных РТХ. В этом исследовании МСК показали как концентрация-зависимую, так и время-зависимую абсорбцию НЧ, при незначительном влиянии на ключевые особенности МСК и дозозависимую цитотоксичность в клетках рака легких и яичников как *in vitro*, так и *in vivo* [119]. В модели ортотопической опухоли легких В. Layek et al. продемонстрировали хоуминг МСК, переносящих РТХ-загруженные НЧ в опухолевых тканях, с созданием хранилища препарата в клетке с постепенным высвобождением препарата. Лечение МСК с РТХ-НЧ привело к адекватному снижению роста опухоли, повышению выживаемости животных, и более низкой токсичности по сравнению с терапией раствором РТХ или свободными РТХ-НЧ, несмотря на значительно более низкие дозы РТХ [123]. Большинство описанных ранее стратегий наноинженерии зависят от простого эндоцитоза инкапсулированных лекарственными препаратами НЧ в МСК. Быстрый экзоцитоз интернализованных НЧ может привести к адекватной нагрузке и удержанию лекарственных препаратов. Для увеличения лекарственной загрузки МСК G. Moku et al. разработали PLGA НЧ, конъюгированные с клеточно-проникающим пептидным трансактиватором транскрипции (ТАТ). Было обнаружено, что функционализация ТАТ усиливает внутриклеточное поглощение и удержание НЧ в МСК. Кроме того, лечение МСК, несущими ТАТ-функционализированные НЧ, нагруженные РТХ, привело к значительному ингибированию роста опухоли и более высокой выживаемости в мышинной ортотопической модели рака легкого по сравнению со

свободным лекарственным средством или препаратом на основе инкапсулированных НЧ [124]. В дополнение к стратегиям доставки химических НЧ недавно в качестве новых инструментов доставки на основе МСК появились биологические НЧ.

Генетическая модификация мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток для таргетирования рака

При генетической модификации МСК обычно используются вирусные векторы, в частности ретровирусные, лентивирусные или аденоассоциированные вирусные векторы, а также ДНК-плазмиды [125]. Выбор генетической модификации определяется целью и мишенью терапии.

Гены «самоубийства» и мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки

Один из подходов к лечению рака включает доставку генов «самоубийства» с помощью МСК. После генетической манипуляции с соответствующим вирусным вектором МСК могут продуцировать специфические ферменты, которые превращают нетоксичные пролекарства в активные производные [126]. Пролкарства вводят системно после внутривенной инфузии генномодифицированных МСК. МСК проникают к опухолям и превращают эти пролекарства в цитотоксические метаболиты внутри неопластической ткани, тем самым сводя к минимуму токсичность вне мишени. Основным преимуществом этого противоопухолевого подхода является усиление токсичности препарата через эффект «свидетеля», который приводит к гибели соседних клеток-мишеней из-за косвенных эффектов, вызванных такими МСК. Цитотоксический эффект, оказываемый активированным пролекарством, дополнительно способствует высвобождению токсических веществ, которые активируют иммунные клетки, включая цитотоксические Т-клетки и макрофаги, приводя к более эффективной гибели рака [126]. Продукция метаболитов препарата также является высокотоксичной для самих МСК; они погибают, снижая отдаленный риск побочных эффектов (например, трансформации или протуморогенных эффектов), связанных с длительным присутствием МСК (находящихся в опухоли или нет) у пациентов в конце лечения. Препараты с коротким периодом полувыведения или высокой системной токсичностью, такие как ганцикловир (GCV) или 5-фторурацил (5-FU), могут быть идеальными кандидатами для генонепосредственной ферментативной пролекарственной терапии. Для этих агентов системная концентрация, необходимая для терапевтического эффекта, значительно превышает переносимую дозу. Доставка агента непосредственно в опухоль позволила бы получить длительный эффект без токсичности, наблюдаемой при системной доставке [127]. Наиболее распространенными энзимоподобными комплексами, используемыми в комбинации с МСК для воздействия на

различные опухоли, являются тимидинкиназа вируса простого герпеса, связанная с GCV (HSV-TK/GCV система), и дрожжевая цитозиндезаминаза (CD) с 5-фторцитозинном (5-FC) [128, 129]. Полученные из ЖТ МСК, модифицированные для экспрессии дрожжевой CD, полученные в комбинации с 5-FC, значительно ингибируют рост рака толстой кишки у иммунокомпрометированных мышей [128]. При таком подходе после хоуминга МСК в опухолевой ткани CD, продуцируемой МСК, преобразует 5-FC в 5-FU, опухолевый химиотерапевтический агент, который затем может диффундировать в опухолевую ткань. Совместное введение CD-экспрессирующих МСК и 5-FC также было эффективным при лечении меланомы и рака предстательной железы человека на моделях ксенотрансплантата мыши [130, 131]. Аналогичным образом было показано, что TRAIL (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз) и HSV-TK-модифицированные МСК в присутствии GCV значительно снижают рост опухоли и повышают выживаемость у мышей с высокозлокачественной мультиформной глиобластомой (GBM) [132].

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, доставляющие биоактивные молекулы

Генетические модификации МСК также могут быть использованы для индуцирования экспрессии противоопухолевых биоактивных молекул. В 2002 г. МСК впервые были использованы для адресной доставки ИФ-β в доклинической модели меланомы человека *in vivo* [133]. МСК, несущие ИФ-β, вводили мышам с опухолью, вызывая значительное снижение ее роста и увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой. Кроме того, авторы продемонстрировали, что после внутривенной инъекции модифицированные МСК эффективно мигрировали и внедрялись в метастазы легких, доставляя ИФ-β в опухоли. В дополнение к ИФ-β в доклинических исследованиях были реализованы другие терапевтические гены, кодирующие регуляторные белки и иммуномодулирующие цитокины, такие как ИФ (ИФ-α, ИФ-β, ИФ-γ), IL (IL-2, IL-12, IL-15, IL-18) и хемокины (например, CX3CL1), а также молекулы с проапоптотическими функциями (связанный с фактором некроза опухоли апоптоз-индуцирующий лиганд —TRAIL), антиангиогенным действием (альфа-1 антитрипсин, NK4, VEGFR1) и другими свойствами (например, TNF-α, HNF-4α) [134]. Есть 2 преимущества использования генов, кодирующих эти молекулы: во-первых, эти белки могут действовать непосредственно на опухолевые клетки, блокируя их пролиферацию или индуцируя апоптоз; и, во-вторых, из-за своей физиологической роли в иммунном ответе они могут потенцировать воспалительную реакцию хозяина через взаимовлияние с лейкоцитами, инфильтрирующими микроокружение опухоли. IL-12, высвобождаемый модифицированными МСК, не только оказывает прямое противоопухолевое дей-

ствие у мышей с меланомой, раком легких и гепатомой, но также активирует цитотоксические лимфоциты и NK-клетки, тем самым значительно уменьшая метастазирование [135]. Аналогичные результаты были получены на мышиных моделях глиомы человека, рака почки и саркомы Юинга [136–138]. МСК ПК с усиленной экспрессией гена *IL-15* значительно подавляли рост опухоли поджелудочной железы у мышей и стимулировали накопление NK-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, тем самым поддерживая противоопухолевый иммунный ответ [139]. Один из наиболее перспективных противоопухолевых цитокинов — это TRAIL, который избирательно индуцирует апоптоз в раковых клетках, а не в большинстве нормальных клеток. TRAIL является лигандом для рецепторов смерти, которые обычно сверхэкспрессируются на мембране опухолевых клеток. В опухолевых клетках TRAIL может индуцировать каспазо-опосредованный апоптоз путем связывания со своими рецепторами рецепторов смерти 4 (DR4) и 5 (DR5) [140]. МСК проявляют устойчивость к TRAIL из-за низкой экспрессии как DR4, так и DR5 [141]. Кроме того, можно последовательно выделить и модифицировать МСК из ЖТ человека с помощью минимально инвазивных хирургических процедур [142, 143]. Ген дикого типа, кодирующий мембраносвязанный TRAIL, а также модифицированные экспрессирующие растворимые лигандные формы кассеты, были использованы в терапевтических стратегиях на основе МСК, демонстрируя противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo* на самых разнообразных солидных новообразованиях человека, в том числе раке легких, раке поджелудочной железы, глиобластоме, саркоме и гепатоцеллюлярной карциноме [144–147].

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онколитические вирусы

В дополнение к производству терапевтических молекул МСК также использовались в качестве носителей и усилителей для доставки онколитических вирусов в опухолевые участки. Онколитический вирус — это ослабленный вирус, который может инфицировать и убивать раковые клетки. После заражения раковые клетки разрушаются онколизисом, высвобождая новые инфекционные вирусные частицы, которые могут стимулировать провоспалительный процесс в окружении для противодействия иммунному уклонению злокачественных клеток. В этом смысле онколитические вирусы не только вызывают прямое разрушение опухолевых клеток, но и стимулируют противоопухолевый иммунный ответ хозяина, помогающий уничтожить оставшуюся опухоль. Большинство доступных онколитических вирусов сконструированы таким образом, чтобы увеличить тропизм опухоли и снизить вирулентность для неопластических клеток хозяина. Ряд таких вирусов, включая аденовирус, реовирус, вирус кори, вирус простого герпеса, вирус Ньюкаслской болезни и вирус

осповакцины, был клинически протестирован в качестве онколитических агентов [148]. При системном введении онколитических вирусов иммунные клетки хозяина распознают вирусы как «не свои» и уничтожают их до того, как они достигают места опухоли. Аутологичные МСК, однако, не распознаются иммунной системой хозяина как чужеродные, таким образом, МСК, инкорпорировавшие онколитические вирусы, могут достигать опухоли без серьезных ограничений [149]. По этой причине введение МСК, инфицированных онколитическим аденовирусом, продемонстрировало лучшие противоопухолевые эффекты и повышенную выживаемость по сравнению с прямой доставкой онколитического аденовируса в моделях ксенотрансплантата рака яичников, глиомы и метастатического рака легких [150]. Этот эффект был обусловлен МСК-опосредованной защитой онколитического вируса от иммунной системы хозяина и транспортировкой вирусных частиц к месту локализации опухоли, как это было продемонстрировано на моделях глиомы человека, меланомы, РМЖ, метастазов в легкие и рака печени [151, 152].

Улучшение направленной доставки терапевтического препарата к опухоли мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками

При местном введении клетки могут теряться из-за вымывания, гибели или иммунного отторжения [153]. Для системной доставки возможность хоуминга МСК была продемонстрирована для нескольких опухолей, в том числе глиом [154], молочной железы [155], толстого кишечника [156], яичников [157], а также карциномы легких [144]. Однако лишь небольшое количество системно вводимых МСК эффективно достигает целевого участка [158]. Это говорит о том, что для гарантии того, что достаточное количество МСК достигнет места повреждения, необходимо более высокое абсолютное число клеток. Следовательно, необходимы новые методы таргетирования для улучшения приживления МСК и повышения терапевтической эффективности при одновременном снижении количества необходимых клеток и минимизации побочных эффектов. МСК поддаются различным стратегиям таргетирования, включая физические, физиологические и биологические методы, направленные на повышение их концентрации в целевом участке [159]. Физическое таргетирование включает в себя использование либо хирургических процедур, либо направляющих стратегий, таких как катетеры или внешние магниты, для помещения клеток непосредственно в то место, где требуется терапия [159–162]. В качестве альтернативы терапевтические клетки могут быть удержаны в матрицах или устройствах, которые сохраняют клетки в месте трансплантации [159]. В последнее время разрабатываются стратегии биологического таргетирования для удовлетворения потребности в более точном воздействии при системной инфузии МСК, особенно при широком распространении патологии, как, например, при

метастазировании [163]. Она включает в себя подходы, направленные на улучшение хоуминга МСК, специфичности связывания с тканью-мишенью и удержания внутри окружения мишени. Были разработаны различные стратегии манипулирования потенциалом хоуминга МСК, включая модификацию условий культивирования для повышения экспрессии связанных с хоумингом молекул, инженерии клеточной мембраны для увеличения хоуминга и манипулирование тканью-мишенью для лучшего рекрутирования МСК [158]. Эктопическая экспрессия компонентов механизма миграции, таких как CXCR1, значительно улучшала тропизм МСК к глиомам, секретирующим высокие уровни IL-8 [164]. Кроме того, радиация усиливает воспалительную сигнализацию в раковом очаге и может быть использована для улучшения специфической для этого участка миграции МСК [14]. Параллельно с усилиями по улучшению хоуминга МСК исследователи разрабатывают методы повышения сродства МСК к участку-мишени. Большинство работ над стратегиями таргетирования опухолей, основанными на аффинности, были проделаны в области адоптивной иммунотерапии, в которой была достигнута самая высокая связывающая способность благодаря иммунным молекулам, таким как Т-клеточные рецепторы (TCRs) и их производным, а также химерным антигенным рецепторам (CARs) [165]. Аффинное клеточное таргетирование также недавно было применено к МСК для дальнейшей оптимизации их потенциала локализации опухоли [166]. I.V. Balyasnikova et al. генетически модифицировали МСК, чтобы экспрессировать искусственный рецептор (AR), распознающий EGFRvIII. Это позволило МСК специфически нацелиться на клетки мультиморфной глиобластомы (GBM), экспрессирующие EGFRvIII, мутированную форму EGFR, который не присутствует в здоровых тканях, но имеет высокую распространенность в GBM. Сохранение модифицированных МСК в экспрессирующей EGFRvIII GBM было значительно выше по сравнению с немодифицированными МСК [167]. Аналогично S. Komarova et al. показали, что модификация поверхности МСК с помощью AR, который связывается с erbB2, увеличивает приживание и присутствие МСК в erbB2-позитивных опухолях яичников [157]. Однако доказательства, подтверждающие целенаправленную доставку противоопухолевых молекул МСК, экспрессирующими AR, остаются скудными. Применяя стратегии, используемые для перенаправления специфичности лимфоцитов с помощью CARs или биспецифических адаптеров, группа G. Golinelli объединила аффинность цитотоксичность путем генетической модификации терапевтического MSC-TRAIL для экспрессии AR против дисаialogлизида GD2. Таргетинг на основе GD2 позволяет специфически направлять доставляющие TRAIL МСК на GD2-экспрессирующие раковые клетки, усиливая их адгезию к опухолевым клеткам. При разработке такой противоопухолевой стратегии на основе CAR

было необходимо достичь сайт-специфичного и длительного удержания МСК в ложе опухоли, тем самым эффективно доставляя проапоптотические молекулы TRAIL к GD2-экспрессирующим опухолям [166]. Комбинаторное таргетирование недавно было применено A.I. Segaliny et al., которые произвели МСК, экспрессирующие гликопротеин лиганд-1 Р-селектина (PSGL-1)/Сиалил-Льюис X (SLEX) вместе с модифицированными версиями CD и остеопротегерина (OPG) для лечения костных метастазов РМЖ [168]. Доставка МСК к костям была улучшена за счет взаимодействия между PSGL-1/SLEX и селектинами на активированных ЭК, мегакариocyтах и тромбоцитах в микроокружении опухоли. Оказавшись в опухолевой нише, модифицированные МСК индуцировали локальное уничтожение рака с помощью системы генов «самоубийства» CD/5-FC и снижали остеолитиз путем экспрессии модифицированная ОПГ. Также заслуживает внимания технология, разработанная Y. Zhu et al., направленная на одновременное нацеливание на пути пролиферации и клеточной гибели опухолевых клеток с использованием МСК вооруженных бифункциональной молекулой, состоящей из НЧ, нацеленной на EGFR (Enb) и TRAIL [169]. EGFR является отличной мишенью, поскольку он обычно сверхэкспрессируется и/или изменяется в опухоли, что приводит к аномальной клеточной пролиферации и активации путей, способствующих выживанию. Авторы показали, что бифункциональная молекула Enb-TRAIL одновременно воздействует как на EGFR, так и на DR5 на поверхности опухолевых клеток, что приводит к усилению апоптотического сигнала и оказывается более эффективным, чем комбинированное лечение Enb и TRAIL. Используя модель ортотопической резекции первичной глиобластомы, они показали, что лечение *in vivo* инкапсулированными Enb-TRAIL МСК снижает рост опухоли и значительно увеличивает выживаемость мышей с опухолью. Хотя каждый из вышеупомянутых подходов к таргетированию опухоли индивидуально улучшает доставку МСК, вероятно, для повышения эффективности и специфичности клеточной терапии рака потребуются комбинация различных подходов к таргетированию.

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и рак в клинике: мы уже там?

Для изучения МСК и их возможного вклада в лечение рака было инициировано несколько исследований (табл. 4). Однако только 4 из них используют МСК в качестве противоопухолевых средств. Среди этих исследований — КИ фазы I/II TREAT-ME1 в целях оценки безопасности и эффективности МСК, доставляющих тимидин-киназу вируса простого герпеса под контролем промотора CCL5 [170]. Доклинические исследования показали снижение роста опухоли на моделях гепатоцеллюлярного рака и рака поджелудочной железы, а также уменьшение числа метастазов [171]. Пациенты, включенные в исследование, страдали прогрессирующей, рецидивирующей

Таблица 4. КИ МСК, нацеленные на солидные опухоли [172]

Table 4. Clinical trials of MSC targeting solid tumors [172]

Терапевтическая опция <i>Therapeutic option</i>	Цель <i>Goal</i>	Ссылка <i>Reference</i>
МСК-тимидин-киназа вируса простого герпеса <i>MSC-thymidine kinase of herpes simplex virus</i>	Рак желудочно-кишеч- ного тракта <i>Gastrointestinal cancer</i>	[170, 171]
МСК-TRAIL <i>MSC-TRAIL</i>	Немелкоклеточный рак легких <i>Non-small cell lung cancer</i>	[173]
МСК-ИФ-β <i>MSC-IFN-β</i>	Рак яичников <i>Ovarian cancer</i>	[174]
МСК-MV-NIS <i>MSC-MV-NIS</i>	Рак яичников <i>Ovarian cancer</i>	[175]

или метастатической аденокарциномой желудочно-кишечного тракта или гепатопанкреатобилиарной системы. Протокол КИ включает внутривенное введение HSV-ТК-модифицированных МСК с последующим повторным введением GCV. Интересно, что эта технология основана на CCL5, хемокине, продуцируемом МСК при контакте с опухолевыми клетками, который позволяет активировать промотор CCL5, приводящий в действие гены *HSV-TK* только в МСК, инфильтрирующих опухоль, ограничивая экспрессию пролекарство-превращающего фермента в микроокружении опухоли. Эта селективная активация была введена для уменьшения системных побочных эффектов. В качестве первичной конечной точки была взята демонстрация приемлемой безопасности и переносимости применяемой комбинированной клеточной и генной терапии [170]. Продолжающееся КИ I фазы изучает наилучшую калиброванную дозу и побочные эффекты МСК КМ, нагруженных онколитическим аденовирусом DNX-2401, у пациентов, страдающих рецидивирующей GBM, глиосаркомой или анапластической астроцитомой изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) дикого типа. DNX-2401 (Delta-24-RGD; tasadenoturev)-опухолеклетивный онколитический аденовирус.

В этом КИ приняли участие 36 пациентов, которые находятся под наблюдением для определения максимальной переносимой дозы и местной/системной токсичности [176]. В 2017 г. было объявлено о проведении КИ I/II фазы (TACTICAL), предназначенного для оценки безопасности и противоопухолевой активности аллогенных МСК-TRAIL в сочетании с химиотерапией у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого [173]. В I фазе пациенты получали традиционную химиотерапию в 1-й день, а затем МСК-TRAIL на во 2-й день. Каждый пациент прошел 3 цикла лечения с интервалом в 21 день. Фаза I была разработана для оценки безопасности и определения рекомендуемой дозы II фазы (RP2D) МСК-TRAIL в сочетании с химиотерапией. На 2-м этапе этого исследования, которое является двойным слепым, пациенты будут рандомизированы в экспериментальную и контрольную группы. Все зарегистрированные пациенты будут получать химио-

терапию в первый же день. Однако пациенты, рандомизированные в экспериментальную группу, получат RP2D МСК-TRAIL во 2-й день, в то время как контрольная группа примет плацебо. Целью II фазы будет определение переносимости и эффективности лечения препаратом МСК-TRAIL в сочетании с традиционной химиотерапией. Таким образом, TACTICAL — ключевое испытание для проверки потенциала МСК-TRAIL стать клеточной терапией для пациентов с прогрессирующим раком легких. Был объявлен аналогичный терапевтический подход с использованием МСК для лечения PDAC (аденокарцинома поджелудочной железы). В этом исследовании растворимый тримерный и мультимерный вариант TRAIL (sTRAIL) пролонгированно высвобождался МСК ЖТ и индуцировал апоптоз [177]. sTRAIL, продуцируемый МСК ЖТ, инфильтрировавший строму опухоли, значительно ингибировал рост опухоли *in vivo*: наблюдалось значительное снижение массы опухоли и цитокератин-7-позитивных клеток, а также антиангиогенный эффект. В 2018 г. В. Layek et al. исследовали применение МСК, несущих химиотерапевтически нагруженные НЧ, в качестве клеточных носителей лекарственных средств. Цель состояла в том, чтобы создать клеточное хранилище лекарств, способное мигрировать в опухоли и высвобождать препарат в течение длительного периода времени [123]. Два зарегистрированных КИ исследуют МСК для лечения рака яичников. Первое из них — КИ I фазы для проверки безопасности и определения максимально переносимой дозы модифицированных МСК КМ, продуцирующих ИФ-β, которые могут быть назначены пациенткам с раком яичников [174]. Второе — это КИ I/II фазы с использованием МСК ЖТ, инфицированных штаммом вируса кори Эдмонстона, генетически модифицированным для производства натрий-йод симпортера (MVNIS) для лечения пациенток с рецидивирующим раком яичников. На 1-м этапе в этом исследовании будет определена максимальная переносимая доза, а II фаза будет состоять из внутривенной инфузии только MVNIS или МСК, модифицированных MVNIS. Успешное 5-летнее наблюдение может привести к одобрению клинического применения МСК, несущих убивающие опухоль вещества непосредственно в раковые клетки яичников [175]. В заключение можно сказать, что использование МСК для лечения рака является перспективным вариантом. МСК-опосредованная доставка генов, белков, онколитических вирусов или малых молекул в клинику позволит воспользоваться возможностями МСК быть модифицированными и доставлять грузы. В то же время необходимы исследования в области миграции/персистенции МСК в опухоли, чтобы, возможно, преодолеть пределы неспецифического хоуминга, а потенциал комбинирования клеток с химиотерапевтическими агентами даст начало и напишет новые главы лечения онкологических заболеваний.

Закключение

В данной работе были рассмотрены 2 стороны такого важного предмета, связанного с применением МСК, как безопасность, и в частности онкологическая безопасность. Являясь в определенной степени универсальным регулятором процессов в человеческом организме, МСК, как логично можно предположить, будут оказывать свое действие и на клетки опухоли. Причем это воздействие может быть как активирующим, так и угнетающим, и полной ясности, от чего это зависит, у нас пока нет.

Большинство исследований проонкогенного действия МСК, как изложено выше, проводились на животных моделях, и, несмотря на большое количество подтверждающих проопухолевое действие МСК, необходимо учитывать несколько аспектов.

1. Исследования *in vitro* и животные модели, особенно ксено-модель, не передают все многообразие межклеточных взаимодействий в организме.

2. Кариотип человека более стабилен, чем кариотип мыши [178].

3. Предположения, что длительное культивирование МСК человека может привести к спонтанной онкотрансформации, на сегодняшний день не получили убедительных доказательств, а ряд публикаций был отозван из-за контаминации культуры линиями «бессмертных» клеток HeLa [179]. Кроме того, было показано, что к развитию мутаций в культуре человеческих МСК приводит воздействие туморогенных факторов [180].

4. Ну и, конечно, тот факт, что подавляющее большинство КИ с вовлечением десятков тысяч пациентов и последующим наблюдением в течение уже более 10 лет позволяет смотреть в будущее развитие клеточных технологий с оптимизмом.

Тем не менее исследования необходимы для понимания механизмов взаимодействия МСК—опухоль как для обеспечения безопасности регенеративной терапии, основанной на использовании клеточных продуктов, так и для создания новейших методов лечения, как в этой работе было показано на примере МСК и онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol* 2014;15(11):1009–16. doi: 10.1038/ni.3002.
- da Silva Meirelles L., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20(5–6):419–27. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
- https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mesenchymal+stem+cell&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&age_v=&gender=&type=&rslt=&phase=2&phase=3 (Date of access – 02.03.2021).
- Phinney D.G., Galipeau J., Krampera M., Martin I., Shi Y., Sensebe L. MSCs: science and trials. *Nat Med* 2013;19(7):812. doi: 10.1038/nm.3220.
- Elzaouk L., Moelling K., Pavlovic J. Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model. *Exp Dermatol* 2006;15(11):865–74. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00479.x.
- Khakoo A.Y., Pati S., Anderson S.A., Reid W., Elshal M.F., Rovira I.I., Nguyen A.T., Malide D., Combs C.A., Hall G., Zhang J., Raffeld M., Rogers T.B., Stetler-Stevenson W., Frank J.A., Reitz M., Finkel T. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006;203(5):1235–47. doi: 10.1084/jem.20051921.
- Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., Brooks M.W., Bell G.W., Richardson A.L., Polyak K., Tubo R., Weinberg R.A. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449(7162):557–63. doi: 10.1038/nature06188.
- Ridge S.M., Sullivan F.J., Glynn S.A. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer* 2017;16(1):31. doi: 10.1186/s12943-017-0597-8.
- Ghaderi A., Abtahi S. Mesenchymal Stem Cells: Miraculous Healers or Dormant Killers? *Stem Cell Rev Rep* 2018;14(5):722–33. doi: 10.1007/s12015-018-9824-y 3.
- Lazennec G., Jorgensen C. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? *Stem Cells* 2008;26(6):1387–94. doi: 10.1634/stemcells.2007-1006.
- Lazennec G., Lam P.Y. Recent discoveries concerning the tumor – mesenchymal stem cell interactions. *Biochim Biophys Acta* 2016;1886(2):290–9. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.10.004.
- Chavey C., Bibeau F., Gourgou-Bourgade S., Burlincho S., Boissiere F., Laune D., Roques S., Lazennec G. Estrogen-receptor negative breast cancers exhibit a high cytokine content. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R15. doi: 10.1186/bcr1648.
- Lazennec G., Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation. *Trends Mol Med* 2010;16(3):133–44. doi: 10.1016/j.molmed.2010.01.003.
- Klopp A.H., Spaeth E.L., Dembinski J.L., Woodward W.A., Munshi A., Meyn R.E., Cox J.D., Andreeff M., Marini F.C. Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2007;67(24):11687–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1406.
- Menon L.G., Picinich S., Koneru R., Gao H., Lin S.Y., Koneru M., Mayer-Kuckuk P., Glod J., Banerjee D. Differential gene expression associated with migration of mesenchymal stem cells to conditioned medium from tumor cells or bone marrow cells. *Stem Cells* 2007;25(2):520–8. doi: 10.1634/stemcells.2006-0257.
- Kim D.S., Kim J.H., Lee J.K., Choi S.J., Kim J.S., Jeun S.S., Oh W., Yang Y.S., Chang J.W. Overexpression of CXCR4 chemokine receptors is required for the superior glioma-tracking property of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2009;18(3):511–9. doi: 10.1089/scd.2008.0050.
- Dwyer R.M., Potter-Beirne S.M., Harrington K.A., Lowery A.J., Hennessy E., Murphy J.M., Barry F.P., O'Brien T., Kerin M.J. Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5020–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0731.
- Xu S., Menu E., De Becker A., Van Camp B., Vanderkerken K., Van Riet I. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells are attracted by multiple myeloma cell-produced chemokine CCL25 and favor myeloma cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells* 2012;30(2):266–79. doi: 10.1002/stem.787.
- Lejmi E., Perriraz N., Clement S., Morel P., Baertschiger R., Christofilopoulos P., Meier R., Bosco D., Buhler D.H., Gonelle-Gispert G. Inflammatory Chemokines MIP-1delta and MIP-3alpha Are Involved in the Migration of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Induced by Hepatoma Cells. *Stem Cells Dev* 2015;24(10):1223–35. doi: 10.1089/scd.2014.0176.
- Loirence S., Teixeira V.H., Kalber T., Jose R.J., Floto R.A., Janes S.M. Macrophage migration inhibitory factor CXCR4 is the dominant chemotactic axis in human mesenchymal stem cell recruitment to tumors. *J Immunol* 2015;194(7):3463–74. doi: 10.4049/jimmunol.1402097.
- Haga H., Yan I.K., Takahashi K., Wood J., Zubair A., Patel T. Tumour cell-derived extracellular vesicles interact with mesenchymal stem cells

- to modulate the microenvironment and enhance cholangiocarcinoma growth. *J Extracell Vesicles* 2015;4:24900. doi: 10.3402/jev.v4.24900.
22. Coffelt S.B., Marini F.C., Watson K., Zwezdaryk K.J., Dembinski J.L., LaMarca H.L., Tomchuck S.L., zu Bentrup K.H., Danka E.S., Henkle S.L., Scandurro A.B. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(10):3806–11. doi: 10.1073/pnas.0900244106.
23. Lin S.Y., Yang J., Everett A.D., Clevenger C.V., Koneru M., Mishra P.J., Kamen B., Banerjee D., Glod J. The isolation of novel mesenchymal stromal cell chemotactic factors from the conditioned medium of tumor cells. *Exp Cell Res* 2008;314(17):3107–17. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.07.028.
24. Birnbaum T., Roeder J., Schankin C.J., Padovan C.S., Schichor C., Goldbrunner R., Straube A. Malignant gliomas actively recruit bone marrow stromal cells by secreting angiogenic cytokines. *J Neurooncol* 2007;83(3):241–7. doi: 10.1007/s11060-007-9332-4.
25. Gutova M., Najbauer J., Frank R.T., Kendall S.E., Gevorgyan A., Metz M.Z., Guevorkian M., Edmiston M., Zhao D., Glackin C.A., Kim S.U., Aboody K.S. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor mediate human stem cell tropism to malignant solid tumors. *Stem Cells* 2008;26(6):1406–13. doi: 10.1634/stemcells.2008-0141.
26. Heissig B., Dhanji D., Eiamboonsert S., Salama Y., Shimazu H., Munakata S., Hattori K. Role of mesenchymal stem cell-derived fibrinolytic factor in tissue regeneration and cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(24):4759–70. doi: 10.1007/s00018-015-2035-7.
27. Ho I.A., Yulyana Y., Sia K.C., Newman J.P., Guo C.M., Hui K.M., Lam P.Y. Matrix metalloproteinase-1-mediated mesenchymal stem cell tumor tropism is dependent on crosstalk with stromal derived growth factor 1/C-X-C chemokine receptor 4 axis. *FASEB J* 2014;28(10):4359–68. doi: 10.1096/fj.14-252551.
28. Ho I.A., Chan K.Y., Ng W.H., Guo C.M., Hui K.M., Cheang P., Lam P.Y. Matrix metalloproteinase 1 is necessary for the migration of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward human glioma. *Stem Cells* 2009;27(6):1366–75. doi: 10.1002/stem.50.
29. Zheng Y., He L., Wan Y., Song J. H3K9me-enhanced DNA hypermethylation of the p16INK4a gene: an epigenetic signature for spontaneous transformation of rat mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2013;22(2):256–67. doi: 10.1089/scd.2012.0172.
30. He L., Zhao F., Zheng Y., Wan Y., Song J. Loss of interactions between p53 and survivin gene in mesenchymal stem cells after spontaneous transformation *in vitro*. *Int J Biochem Cell Biol* 2016;75:74–84. doi: 10.1016/j.biocel.2016.03.018.
31. Luo J., Lee S.O., Cui Y., Yang R., Li L., Chang C. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) increase prostate cancer cell invasion via altering the CCL5/HIF2alpha/androgen receptor signals. *Oncotarget* 2015;6(29):27555–65. doi: 10.18632/oncotarget.4515.
32. Makinoshima H., Dezawa M. Pancreatic cancer cells activate CCL5 expression in mesenchymal stromal cells through the insulin-like growth factor-I pathway. *FEBS Lett* 2009;583(22):3697–703. doi: 10.1016/j.febslet.2009.10.061.
33. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One* 2009;4(4):e4992. doi: 10.1371/journal.pone.0004992.
34. Mi Z., Bhattacharya S.D., Kim V.M., Guo H., Talbot L.J., Kuo P.C. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell-mediated breast cancer metastasis. *Carcinogenesis* 2011;32(4):477–87. doi: 10.1093/carcin/bgr009.
35. Escobar P., Bouclier C., Serret J., Bieche I., Brigitte M., Caicedo A., Sanchez E., Vacher S., Vignais M.L., Bourin P., Genevieve D., Molina F., Jorgensen C., Lazennec G. IL-1beta produced by aggressive breast cancer cells is one of the factors that dictate their interactions with mesenchymal stem cells through chemokine production. *Oncotarget* 2015;6(30):29034–47. doi: 10.18632/oncotarget.4732.
36. Halpern J.L., Kilbarger A., Lynch C.C. Mesenchymal stem cells promote mammary cancer cell migration *in vitro* via the CXCR2 receptor. *Cancer Lett* 2011;308(1):91–9. doi: 10.1016/j.canlet.2011.04.018.
37. Wang J., Wang Y., Wang S., Cai J., Shi J., Sui X., Cao Y., Huang W., Chen X., Cai Z., Li H., Bardeesi A.S., Zhang B., Liu M., Song W., Wang M., Xiang A.P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6(40):42825–37. doi: 10.18632/oncotarget.5739.
38. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., Hergueta-Redondo M., Williams C., Garcia-Santos G., Ghajar C., Ntadori-Hoshino A., Hoffman C., Badal K., Garcia B.A., Callahan M.K., Yuan J., Martins V.R., Skog J., Kaplan R.N., Brady M.S., Wolchok J.D., Chapman P.B., Kang Y., Bromberg J., Lyden D. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012;18(6):883–91. doi: 10.1038/nm.2753.
39. Shi S., Zhang Q., Xia Y., You B., Shan Y., Bao L., Li L., You Y., Gu Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate nasopharyngeal carcinoma progression. *Am J Cancer Res* 2016;6(2):459–72. PMID: 27186416.
40. Barcellos-de-Souza P., Comito G., Pons-Segura C., Taddei M.L., Gori V., Becherucci V., Bambi F., Margheri F., Laurenzana A., Del Rosso M., Chiarugi P. Mesenchymal Stem Cells are Recruited and Activated into Carcinoma Associated Fibroblasts by Prostate Cancer Microenvironment-Derived TGF-beta1. *Stem Cells* 2016;34(10):2536–47. doi: 10.1002/stem.2412.
41. McAndrews K.M., McGrail D.J., Ravikumar N., Dawson M.R. Mesenchymal Stem Cells Induce Directional Migration of Invasive Breast Cancer Cells through TGF-beta. *Sci Rep* 2015;5:16941. doi: 10.1038/srep16941.
42. Berger L., Shamai Y., Skorecki K.L., Tzukerman M. Tumor Specific Recruitment and Reprogramming of Mesenchymal Stem Cells in Tumorigenesis. *Stem Cells* 2016;34(4):1011–26. doi: 10.1002/stem.2269.
43. Wang W., Zhong W., Yuan J., Yan C., Hu S., Tong Y., Mao Y., Hu T., Zhang B., Song G. Involvement of Wnt/beta-catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2015;6(39):42276–89. doi: 10.18632/oncotarget.5514.
44. Takam Kanga P., Bassi G., Cassaro A., Midolo M., Di Trapani M., Gatti A., Carusone R., Resci F., Perbellini O., Gottardi M., Bonifacio M., Nwabo Kamdje A.H., Ambrosetti A., Krampera M. Notch signalling drives bone marrow stromal cell-mediated chemoresistance in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2016;7(16):21713–27. doi: 10.18632/oncotarget.7964.
45. Yulyana Y., Ho I.A., Sia K.C., Newman J.P., Toh X.Y., Endaya B.B., Chan J.K., Gnechi M., Huynh H., Chung A.Y., Lim K.H., Leong H.S., Iyer N.G., Hui K.M., Lam P.Y. Paracrine factors of human fetal MSCs inhibit liver cancer growth through reduced activation of IGF-1R/PI3K/Akt signaling. *Mol Ther* 2015;23(4):746–56. doi: 10.1038/mt.2015.13.
46. Qiao L., Xu Z.L., Zhao T.J., Ye L.H., Zhang X.D. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signaling. *Cancer Lett* 2008;269(1):67–77. doi: 10.1016/j.canlet.2008.04.032.
47. Attar-Schneider O., Zismanov V., Drucker L., Gottfried M. Secretome of human bone marrow mesenchymal stem cells: an emerging player in lung cancer progression and mechanisms of translation initiation. *Tumour Biol* 2016;37(4):4755–65. doi: 10.1007/s13277-015-4304-3.
48. Lee J.K., Park S.R., Jung B.K., Jeon Y.K., Lee Y.S., Kim M.K., Kim Y.G., Jang J.Y., Kim C.W. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. *PLoS One* 2013;8(12):e84256. doi: 10.1371/journal.pone.0084256.
49. Lou G., Song X., Yang F., Wu S., Wang J., Chen Z., Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2015;8:122. doi: 10.1186/s13045-015-0220-7.
50. McLean K., Gong Y., Choi Y., Deng N., Yang K., Bai S., Cabrera L., Keller E., McCauley L., Cho K.R., Buckanovich R.J. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. *J Clin Invest* 2011;121(8):3206–19. doi: 10.1172/JCI45273.
51. Coffman L.G., Choi Y.J., McLean K., Allen B.L., di Magliano M.P., Buckanovich R.J. Human carcinoma associated mesenchymal stem cells promote ovarian cancer chemotherapy resistance via a BMP4/HH signaling loop. *Oncotarget* 2016;7(6):6916–32. doi: 10.18632/oncotarget.6870.
52. Cui B.G., Campagne A., Bell G.W., Lembo A., Orso F., Lien E.C., Bhasin M.K., Raimo M., Hanson S.E., Marusyk A., El-Ashry D., Hematti P., Polyak K., Mehta-Grigoriou F., Mariani O., Volinia S., Vincent-Salomon A., Taverna D., Karnoub A.E. MSC-regulated microRNAs converge on the transcription factor FOXO2 and promote breast cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014;15(6):762–74. doi: 10.1016/j.stem.2014.10.001.

53. Li H.J., Reinhardt F., Herschman H.R., Weinberg R.A. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling. *Cancer Discov* 2012;2(9):840–55. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0101.
54. Liu S., Ginestier C., Ou S.J., Clouthier S.G., Patel S.H., Monville F., Korkaya H., Heath A., Dutcher J., Kleer C.G., Jung Y., Dontu G., Taichman R., Wicha M.S. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. *Cancer Res* 2011;71(2):614–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0538.
55. Wu X.B., Liu Y., Wang G.H., Xu X., Cai Y., Wang H.Y., Li Y.Q., Meng H.F., Dai F., Jin J.D. Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF-kappaB activation. *Sci Rep* 2016;6:21420. doi: 10.1038/srep21420.
56. Tsai K.S., Yang S.H., Lei Y.P., Tsai C.C., Chen H.W., Hsu C.Y., Chen L.L., Wang H.W., Miller S.A., Chiou S.H., Hung M.C., Hung S.C. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. *Gastroenterology* 2011;141(3):1046–56. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.045.
57. Luo J., Lee S.O., Liang L., Huang C.K., Li L., Wen S., Chang C. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells increase prostate cancer stem cell population and metastatic ability via secreting cytokines to suppress androgen receptor signaling. *Oncogene* 2014;33(21):2768–78. doi: 10.1038/ncr.2013.233.
58. Yang Y., Otte A., Hass R. Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines. *Stem Cells Dev* 2015;24(10):1205–22. doi: 10.1089/scd.2014.0413.
59. Caicedo A., Fritz V., Brondello J.M., Ayala M., Dennemont I., Abdellaoui N., de Fraipont F., Moisan A., Prouteau C.A., Boukhaddaoui H., Jorgensen C., Vignais M.L. MitoCeption as a new tool to assess the effects of mesenchymal stem/stromal cell mitochondria on cancer cell metabolism and function. *Sci Rep* 2015;5:9073. doi: 10.1038/srep09073.
60. Martin F.T., Dwyer R.M., Kelly J., Khan S., Murphy J.M., Curran C., Miller N., Hennessy E., Dockery P., Barry F.P., O'Brien T., Kerin M.J. Potential role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the breast tumour microenvironment: stimulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT). *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(2):317–26. doi: 10.1007/s10549-010-0734-1.
61. Iser I.C., Ceschini S.M., Onzi G.R., Bertoni A.P., Lenz G., Wink M.R. Conditioned Medium from Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) Promotes Epithelial-to-Mesenchymal-Like Transition (EMT-Like) in Glioma Cells *In vitro*. *Mol Neurobiol* 2016;53(10):7184–99. doi: 10.1007/s12035-015-9585-4.
62. Mishra P.J., Mishra P.J., Humeniuk R., Medina D.J., Alexe G., Mesirov J.P., Ganesan S., Glod J.W., Banerjee D. Carcinoma-Associated Fibroblast-Like Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Cancer Res* 2008;68(11):4331–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0943.
63. Ohkouchi S., Block G.J., Katsha A.M., Kanehira M., Ebina M., Kikuchi T., Saijo Y., Nukiwa T., Prockop D.J. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1. *Mol Ther* 2012;20(2):417–23. doi: 10.1038/mt.2011.259.
64. Chowdhury R., Webber J.P., Gurney M., Mason M.D., Tabi Z., Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015;6(2):715–31. doi: 10.18632/oncotarget.2711.
65. Al-toub M., Vishnubalaji R., Hamam R., Kassem M., Aldahmash A., Alajez N.M. CDH1 and IL1-beta expression dictates FAK and MAPKK-dependent cross-talk between cancer cells and human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015;6(1):135. doi: 10.1186/s13287-015-0123-0.
66. Anton K., Banerjee D., Glod J. Macrophage-associated mesenchymal stem cells assume an activated, migratory, pro-inflammatory phenotype with increased IL-6 and CXCL10 secretion. *PLoS One* 2012;7(4):e35036. doi: 10.1371/journal.pone.0035036.
67. Ferrand J., Noel D., Lehours P., Prochazkova-Carlotti M., Chambonnier L., Menard A., Megraud F., Varon C. Human bone marrow-derived stem cells acquire epithelial characteristics through fusion with gastrointestinal epithelial cells. *PLoS One* 2011;6(5):e19569. doi: 10.1371/journal.pone.0019569.
68. Rappa G., Mercapide J., Lorico A. Spontaneous formation of tumorigenic hybrids between breast cancer and multipotent stromal cells is a source of tumor heterogeneity. *Am J Pathol* 2012;180(6):2504–15. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.020.
69. Quante M., Tu S.P., Tomita H., Gonda T., Wang S.S., Takashi S., Baik G.H., Shibata W., Diprete B., Betz K.S., Friedman R., Varro A., Tycko B., Wang T.C. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011;19(2):257–72. doi: 10.1016/j.ccr.2011.01.020.
70. Tomchuck S.L., Zvezdaryk K.J., Coffelt S.B., Waterman R.S., Danka E.S., Scandurro A.B. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. *Stem Cells* 2008;26(1):99–107. doi: 10.1634/stemcells.2007-0563.
71. Waterman R.S., Tomchuck S.L., Henkle S.L., Betancourt A.M. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One* 2010;5(4):e10088. doi: 10.1371/journal.pone.0010088.
72. Waterman R.S., Henkle S.L., Betancourt A.M. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2-treatment promotes tumor growth and metastasis. *PLoS One* 2012;7(9):e45590. doi: 10.1371/journal.pone.0045590.
73. Griffin M.D., Elliman S.J., Cahill E., English K., Ceredig R., Ritter T. Concise review: adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: how well are we joining the dots? *Stem Cells* 2013;31(10):2033–41. doi: 10.1002/stem.1452.
74. Djouad F., Ponce P., Bony C., Tropel P., Apparailly F., Sany J., Noel D., Jorgensen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003;102(10):3837–44. doi: 10.1182/blood-2003-04-1193.
75. Ljubic B., Milovanovic M., Volarevic V., Murray B., Bugarski D., Przyborski S., Arsenijevic N., Lukic M.L., Stojkovic M. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep* 2013;3:2298. doi: 10.1038/srep02298.
76. Nemeth K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S., Mayer B., Parmelee A., Doi K., Robey P.G., Leelahavanichkul K., Koller B.H., Brown J.M., Hu X., Jelinek I., Star R.A., Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15(1):42–9. doi: 10.1038/nm.1905.
77. Spaggiari G.M., Abdelrazik H., Becchetti F., Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood* 2009;113(26):6576–83. doi: 10.1182/blood-2009-02-203943.
78. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105(4):1815–22. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
79. Montesinos J.J., de L. Mora-Garcia M., Mayani H., Flores-Figueroa E., Garcia-Rocha R., Fajardo-Orduna G.R., Castro-Manrreza M.E., Weiss-Steider B., Monroy-Garcia A. *In vitro* evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity. *Stem Cells Dev* 2013;22(18):2508–19. doi: 10.1089/scd.2013.0084.
80. Razmkhah M., Jaberipour M., Erfani N., Habibagahi M., Talei A.R., Ghaderi A. Adipose derived stem cells (ASCs) isolated from breast cancer tissue express IL-4, IL-10 and TGF-beta1 and upregulate expression of regulatory molecules on T cells: do they protect breast cancer cells from the immune response? *Cell Immunol* 2011;266(2):116–22. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.09.005.
81. Mellor A.L., Munn D.H. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol Today* 1999;20(10):469–73. doi: 10.1016/S0167-5699(99)01520-0.
82. Uytendhove C., Pilotte L., Theate I., Stroobant V., Colau D., Parmentier N., Boon T., van den Eynde B.J. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003;9(10):1269–74. doi: 10.1038/nm934.
83. Meisel R., Zibert A., Laryea M., Gobel U., Daubener W., Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004;103(12):4619–21. doi: 10.1182/blood-2003-11-3909.
84. Maby-El Hajjami H., Ame-Thomas P., Pangault C., Tribut O., DeVos J., Jean R., Bescher N., Monvoisin C., Dulong J., Lamy T., Fest T., Tarte K. Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res* 2009;69(7):3228–37. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3000.
85. Han Z., Tian Z., Lv G., Zhang L., Jiang G., Sun K., Wang C., Bu X., Li R., Shi Y., Wu M., Wei L. Immunosuppressive effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in inflammatory microenvironment favours the growth of B16 melanoma cells. *J Cell Mol Med* 2011;15(11):2343–52. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01215.x.

86. Ren G., Zhao X., Wang Y., Zhang X., Chen X., Xu C., Yuan Z.R., Roberts A.I., Zhang L., Zheng B., Wen T., Han Y., Rabson A.B., Tischfield J.A., Shao C., Shi Y. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF α . *Cell Stem Cell* 2012;11(6):812–24. doi: 10.1016/j.stem.2012.08.013.
87. Guilloton F., Caron G., Menard C., Pangault C., Ame-Thomas P., Dulong J., De Vos J., Rossille D., Henry C., Lamy T., Fouquet O., Fest T., Tarte K. Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes. *Blood* 2012;119(11):2556–67. doi: 10.1182/blood-2011-08-370908.
88. Daverey A., Drain A.P., Kidambi S. Physical Intimacy of Breast Cancer Cells with Mesenchymal Stem Cells Elicits Trastuzumab Resistance through Src Activation. *Sci Rep* 2015;5:13744. doi: 10.1038/srep13744.
89. Skolekova S., Matuskova M., Bohac M., Toro L., Durinikova E., Tyciakova S., Demkova L., Gursky J., Kucerova L. Cisplatin-induced mesenchymal stromal cells-mediated mechanism contributing to decreased antitumor effect in breast cancer cells. *Cell Commun Signal* 2016;14:4. doi: 10.1186/s12964-016-0127-0.
90. Teng I.W., Hou P.C., Lee K.D., Chu P.Y., Chu P.Y., Yeh K.T., Jin V.X., Tseng M.J., Tsai S.J., Chang Y.S., Wu C.S., Sun H.S., Tsai K.D., Jeng L.B., Nephew K.P., Huang T.H., Hsiao S.H., Leu Y.W. Targeted methylation of two tumor suppressor genes is sufficient to transform mesenchymal stem cells into cancer stem/initiating cells. *Cancer Res* 2011;71(13):4653–63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3418.
91. Ono M., Kosaka N., Tominaga N., Yoshioka Y., Takeshita F., Takahashi R.U., Yoshida M., Tsuda H., Tamura K., Ochiya T. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal* 2014;7(332):ra63. doi: 10.1126/scisignal.2005231.
92. Bliss S.A., Sinha G., Sandiford O., Williams L., Engelberth D.J., Guirio K., Isenalmumbe L.L., Greco S.J., Ayer S., Bryan M., Kumar R., Ponzio N., Rameshwar P. Mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulates cycling quiescence and early breast cancer dormancy in bone marrow. *Cancer Res* 2016;76(19):5832–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1092.
93. Roodhart J.M., Daenen L.G., Stigter E.C., Prins H.J., Gerrits J., Houthuijzen J.M., Gerritsen M.G., Schipper H.S., Backer M.J., van Amersfoort M., Vermaat J.S., Moerker P., Ishihara K., Kalkhoven E., Beijnen J.H., Derksen P.W., Medema R.H., Martens A.C., Brenkman A.B., Voest E.E. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. *Cancer Cell* 2011;20(3):370–83. doi: 10.1016/j.ccr.2011.08.010.
94. Sugrue T., Brown J.A., Lowndes N.F., Ceredig R. Multiple facets of the DNA damage response contribute to the radioresistance of mouse mesenchymal stromal cell lines. *Stem Cells* 2013;31(1):137–45. doi: 10.1002/stem.1222.
95. Beckermann B.M., Kallifatidis G., Groth A., Frommhold D., Apel A., Mattern J., Salnikov A.V., Moldenhauer G., Wagner W., Diehlmann A., Saffrich R., Schubert M., Ho A.D., Giese N., Buchler M.W., Friess H., Buchler P., Herr I. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 2008;99(4):622–31. doi: 10.1038/sj.bjc.6604508.
96. Wang H.H., Cui Y.L., Zaorsky N.G., Lan J., Deng L., Zeng X.L., Wu Z.Q., Tao Z., Guo W.H., Wang Q.X., Zhao L.J., Yuan Z.Y., Lu Y., Wang P., Meng M.B. Mesenchymal stem cells generate pericytes to promote tumor recurrence via vasculogenesis after stereotactic body radiation therapy. *Cancer Lett* 2016;375(2):349–59. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.033.
97. Zhu W., Huang L., Li Y., Zhang X., Gu J., Yan Y., Xu X., Wang M., Qian H., Xu W. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth *in vivo*. *Cancer Lett* 2012;315(1):28–37. doi: 10.1016/j.canlet.2011.10.002.
98. Huang W.H., Chang M.C., Tsai K.S., Hung M.C., Chen H.L., Hung S.C. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice. *Oncogene* 2013;32(37):4343–54. doi: 10.1038/ncr.2012.458.
99. Kozlowski L., Zakrzewska I., Tokajuk P., Wojtukiewicz M.Z. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. *Rocz Akad Med Białymst* 2003;48:82–4. PMID: 14737948.
100. Ho I.A., Toh H.C., Ng W.H., Teo Y.L., Guo C.M., Hui K.M., Lam P.Y. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppress human glioma growth through inhibition of angiogenesis. *Stem Cells* 2013;31(1):146–55. doi: 10.1002/stem.1247.
101. Roccaro A.M., Sacco A., Maiso P., Azab A.K., Tai Y.T., Reagan M., Azab F., Flores L.M., Campigotto F., Weller E., Anderson K.C., Scadden D.T., Ghibrial I.M. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest* 2013;123(4):1542–55. doi: 10.1172/JCI66517.
102. Sun B., Roh K-H., Park J-P., Lee S-R., Park S-B., Jung J-W., Kang S-K., Lee Y-S., Kang K-S. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy* 2009;11(3):289–98, 1 p following 298. doi: 10.1080/14653240902807026.
103. Qiao L., Xu Z., Zhao T., Zhao Z., Shi M., Zhao R.C., Ye L., Zhang X. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell Res* 2008;18(4):500–7. doi: 10.1038/cr.2008.40.
104. Otsu K., Das S., Houser S.D., Quadri S.K., Bhattacharya S., Bhattacharya J. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood* 2009;113(18):4197–205. doi: 10.1182/blood-2008-09-176198.
105. Lee R.H., Kim B.C., Choi I.S., Kim H., Choi H.S., Suh K.T., Bae Y.C., Jung J.S. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem* 2004;14(4–6):311–24. doi: 10.1159/000080341.
106. Wagner W., Wein F., Seckinger A., Frankhauser M., Wirkner U., Krause U., Blake J., Schwager C., Eckstein V., Ansgor W., Ho A.D. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol* 2005;33(11):1402–16. doi: 10.1016/j.exphem.2005.07.003.
107. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F.C., Deans R.J., Krause D.S., Keating A. Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 2005;7(5):393–5. doi: 10.1080/14653240500319234.
108. Riekstina U., Cakstina I., Parfejevs V., Hoogduijn M., Jankovskis G., Muiznieks I., Muceniece R., Ancans J. Embryonic stem cell marker expression pattern in human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, heart and dermis. *Stem Cell Rev* 2009;5(4):378–86. doi: 10.1007/s12015-009-9094-9.
109. Brennen W.N., Chen S., Denmeade S.R., Isaacs J.T. Quantification of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) at sites of human prostate cancer. *Oncotarget* 2013;4(1):106–17. doi: 10.18632/oncotarget.805.
110. Lee M.W., Ryu S., Kim D.S., Lee J.W., Sung K.W., Koo H.H., Yoo K.H. Mesenchymal stem cells in suppression or progression of hematologic malignancy: current status and challenges. *Leukemia* 2019;33(3):597–611.
111. Pessina A., Piccirillo M., Mineo E., Catalani P., Gribaldo L., Marafante E., Neri M.G., Raixnondi A. Role of SR-4987 stromal cells in the modulation of doxorubicin toxicity to *in vitro* granulocyte-macrophage progenitors (CFU-GM). *Life Sci* 1993;65(5):513–23. doi: 10.1016/S0024-3205(99)00272-6.
112. Pascucci L., Cocce V., Bonomi A., Ami D., Ceccarelli P., Ciusani E., Viganò L., Locatelli A., Sisto F., Doglia S.M., Parati E., Bernardo M.E., Muraca M., Alessandr G., Bondiolotti G., Pessina A. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit *in vitro* tumor growth: a new approach for drug delivery. *J Control Release* 2014;192:262–70. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.042.
113. Cocce V., Farronato D., Brini A.T., Masia C., Gianni A.B., Piovani G., Sisto F., Alessandr G., Angiero F., Pessina A. Drug Loaded Gingival Mesenchymal Stromal Cells (GinPa-MSCs) Inhibit *In Vitro* Proliferation of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep* 2017;7(1):9376. doi: 10.1038/s41598-017-09175-4.
114. Bonomi A., Steimberg N., Benetti A., Berenzi A., Alessandr G., Pascucci L., Boniotti J., Cocce V., Sordi V., Pessina A., Mazzoleni G. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit the growth of multiple myeloma cells in a dynamic 3D culture system. *Hematol Oncol* 2017;35(4):693–702. doi: 10.1002/hon.2306.
115. Енукашвили Н.И., Коткас И.Е., Иволгин Д.А., Боголюбов Д.С., Котова А.В., Боголюбова И.О., Багаева В.В., Левчук К.А., Масленникова И.И., Артамонов А.Ю., Марченко Н.В., Миндукшев И.В. Детектирование клеток, содержащих интернализированные мультидоменные магнитные наночастицы оксида железа (II, III), методом магнитно-резонансной томографии. *Журнал технической физики* 2020;90(9):1418–27. [Erukashvili N.I., Kotkas I.E., Ivolgin D.A., Bogolubov D.S., Kotova A.V., Bogolubova I.O., Bagaeva V.V., Levchuk K.A., Maslennikova I.I., Artamonov A.U., Marchenko N.V., Mindukshv I.V. Detection of cells containing internalized multi-domain magnetic nanoparticles of iron oxide (II, III) by magnetic resonance imaging. *Jurnal tehnikeskoj fiziki = Journal of Technical Physics* 2020;90(9):1418–27. (In Russ.).]

116. Roger M., Clavreul A., Venier-Julienne M.C., Passirani C., Sindji L., Schiller P., Montero-Menei C., Menei P. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for delivery of nanoparticles to brain tumors. *Biomaterials* 2010;31(32):8393–401. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.048.
117. Li Y., Zhou Y., Li X., Sun J., Ren Z., Wen W., Yang X., Han G. A Facile Approach to Upconversion Crystalline CaF_2 : Yb^{3+} , Tm^{3+} @ mSiO_2 Nanospheres for Tumor Therapy. *RSC Adv* 2016;6(44):38365–70. doi: 10.1039/C6RA04167A.
118. Banerji S.K., Hayes M.A. Examination of nonendocytotic bulk transport of nanoparticles across phospholipid membranes. *Langmuir* 2007;23(6):3305–13. doi: 10.1021/la0622875.
119. Sadhukha T., O'Brien T.D., Prabha S. Nano-engineered mesenchymal stem cells as targeted therapeutic carriers. *J Control Release* 2014;196:243–51. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.10.015.
120. Li L., Guan Y., Liu H., Hao N., Liu T., Meng X., Fu C., Li Y., Qu Q., Zhang Y., Ji S., Chen L., Chen D., Tang F. Silica nanorattledoxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy. *ACS Nano* 2011;5(9):7462–70. doi: 10.1021/nn202399w.
121. Wang W., Li W., Ou L., Flick E., Mark P., Nesselmann C., Lux C.A., Gatz H.-H., Kaminski A., Liebold A., Lützw K., Lendlein A., Li R.-K., Steinhoff G., Ma N. Polyethylenimine-mediated gene delivery into human bone marrow mesenchymal stem cells from patients. *J Cell Mol Med* 2011;15(9):1989–98. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01130.x.
122. Huang X., Zhang F., Wang H., Niu G., Choi K.Y., Swierczewska M., Zhang G., Gao H., Wang Z., Zhu L., Choi H.S., Lee S., Chen X. Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery. *Biomaterials* 2013;34(7):1772–80. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.
123. Layek B., Sadhukha T., Panyam J., Prabha S. Nano-Engineered Mesenchymal Stem Cells Increase Therapeutic Efficacy of Anticancer Drug Through True Active Tumor Targeting. *Mol Cancer Ther* 2018;17(6):1196–206. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0682.
124. Moku G., Layek B., Trautman L., Putnam S. Improving Payload Capacity and Anti-Tumor Efficacy of Mesenchymal Stem Cells Using TAT Peptide Functionalized Polymeric Nanoparticles. *Cancers (Basel)* 2019;11(4):491. doi: 10.3390/cancers11040491.
125. Marofi F., Vahedi G., Biglari A., Esmaeilzadeh A., Athari S.S. Mesenchymal Stromal/Stem Cells: A New Era in the Cell-Based Targeted Gene Therapy of Cancer. *Front Immunol* 2017;8:1770. doi: 10.3389/fimmu.2017.01770.
126. Zhang J., Kale V., Chen M. Gene-directed enzyme prodrug therapy. *AAPS J* 2015;17(1):102–10. doi: 10.1208/s12248-014-9675-7.
127. Tsao A.S., Kim E.S., Hong W.K. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):150–80. doi: 10.3322/canjclin.54.3.150.
128. Kucerova L., Altanerova V., Matuskova M., Tyciakova S., Altaner C. Adipose Tissue-Derived Human Mesenchymal Stem Cells Mediated Prodrug Cancer Gene Therapy. *Cancer Res* 2007;67(13):6304–13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4024.
129. Alieva M., Bago J.R., Aguilar E., Soler-Botija C., Villa O.F., Molet J., Gambhir S.S., Rubio N., Blanco J. Glioblastoma therapy with cytotoxic mesenchymal stromal cells optimized by bioluminescence imaging of tumor and therapeutic cell response. *PloS One* 2012;7(4):e35148. doi: 10.1371/journal.pone.0035148.
130. Kucerova L., Matuskova M., Pastorakova A., Tyciakova S., Jakubikova J., Bohovic R., Altanerova V., Altaner C. Cytosine deaminase expressing human mesenchymal stem cells mediated tumour regression in melanoma bearing mice. *J Gene Med* 2008;10(10):1071–82. doi: 10.1002/jgm.1239.
131. Cavarretta I.T., Altanerova V., Matuskova M., Kucerova L. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells expressing prodrug-converting enzyme inhibit human prostate tumor growth. *Mol Ther* 2010;18(1):223–31. doi: 10.1038/mt.2009.237.
132. Martinez-Quintanilla J., Bhare D., Heidari P., He D., Mahmood U., Shah K. Therapeutic efficacy and fate of bimodal engineered stem cells in malignant brain tumors. *Stem Cells* 2013;31(8):1706–14. doi: 10.1002/stem.1355.
133. Studeny M., Marini F.C., Champlin R.E., Zompetta C., Fidler I.J., Andreeff M. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002;62(13):3603–8. PMID: 12097260.
134. Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Adv Drug Delivery Rev* 2012;64(8):739–48. doi: 10.1016/j.addr.2011.06.010.
135. Chen X., Lin X., Zhao J., Shi W., Zhang H., Wang Y., Kan B., Du B., Wang B., Wei Y., Liu Y., Zhao X. A tumor-selective biotherapy with prolonged impact on established metastases based on cytokine gene-engineered MSCs. *Mol Ther* 2008;16(4):749–56. doi: 10.1038/mt.2008.3.
136. Duan X., Guan H., Cao Y., Kleinerman E.S. Murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interleukin-12 gene delivery into Ewing sarcoma tumors. *Cancer* 2009;115(1):13–22. doi: 10.1002/cncr.24013.
137. Gao P., Ding Q., Wu Z., Jiang H., Fang Z. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2010;290(2):157–66. doi: 10.1016/j.canlet.2009.08.031.
138. Ryu C.H., Park S.H., Park S.A., Kim S.M., Lim J.Y., Jeong C.H., Yoon W.-S., Oh W.-I., Sung Y.C., Jeon S.-S. Gene therapy of intracranial glioma using interleukin 12-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Hum. Gene Ther* 2011;22(6):733–43. doi: 10.1089/hum.2010.187.
139. Jing W., Chen Y., Lu L., Hu X., Shao C., Zhang Y., Zhou X., Zhou Y., Wu L., Liu R., Fan K., Jin G. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells producing IL15 eradicate established pancreatic tumor in syngeneic mice. *Mol Cancer Ther* 2014;13(8):2127–37. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0175.
140. Wong S.H.M., Kong W.Y., Fang C.M., Loh H.S., Chuah L.-H., Abdullah S., Ngai S.C. The TRAIL to cancer therapy: Hindrances and potential solutions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:81–94. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.08.008.
141. Grisendi G., Bussolari R., Cafarelli L., Petak I., Rasini V., Veronesi E., De Santis G., Spano C., Tagliazzucchi M., Barti-Juhász H., Scarabelli L., Bambi F., Frassoldati A., Rossi G., Casali C., Morandi U., Horwitz E.M., Paolucci P., Conte P., Dominici M. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy. *Cancer Res* 2010;70(9):3718–29. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1865.
142. Foppiani E.M., Candini O., Mastrolia I., Murgia A., Grisendi G., Samarelli A.V., Boscaini G., Pacchioni L., Pinelli M., De Santis G., Horwitz E.M., Veronesi E., Dominici M. Impact of HOXB7 overexpression on human adipose-derived mesenchymal progenitors. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):101. doi: 10.1186/s13287-019-1200-6.
143. Starnoni M., Pinelli M., De Santis G. Surgical Wound Infections in Plastic Surgery: Simplified, Practical, and Standardized Selection of High-risk Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(4):e2202. doi: 10.1097/GOX.0000000000002202.
144. Loebinger M.R., Eddaoudi A., Davies D., Janes S.M. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer. *Cancer Res* 2009;69(10):4134–42. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4698.
145. Grisendi G., Bussolari R., Veronesi E., Piccinno S., Burns J.S., De Santis G., Loschi P., Pignatti M., Di Benedetto F., Ballarin R., Di Gregorio C., Guarneri V., Piccinini L., Horwitz E.M., Paolucci P., Conte P., Dominici M. Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. *Am J Cancer Res* 2011;1(6):787–805. PMID: 22016827.
146. Grisendi G., Spano C., D'Souza N., Rasini V., Veronesi E., Prapa M., Petrachi T., Piccinno S., Rossignoli F., Burns J.S., Fiorcari S., Granchi D., Baldini N., Horwitz E.M., Guarneri V., Conte P., Paolucci P., Dominici M. Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas. *Stem Cells* 2015;33(3):859–869. doi: 10.1002/stem.1903.
147. D'Souza N., Rossignoli F., Golinelli G., Grisendi G., Spano C., Candini O., Osturu S., Catani F., Paolucci P., Horwitz E.M., Dominici M. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC Med* 2015;13:186. doi: 10.1186/s12916-015-0426-0.
148. Raja J., Ludwig J.M., Gettinger S.N., Schalper K.A., Kim H.S. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):140. doi: 10.1186/s40425-018-0458-z.
149. Nakashima H., Kaur B., Chiocca E.A. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(2-3):119–26. doi: 10.1016/j.cytogr.2010.02.004.
150. Yong R.L., Shinojima N., Fueyo J., Gumin J., Vecil G.G., Marini F.C., Bogler O., Andreeff M., Lang F.F. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for intravascular delivery of oncolytic adenovirus Delta24-RGD to human gliomas. *Cancer Res* 2009;69(23):8932–40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3873.
151. Xia X., Ji T., Chen P., Li X., Fang Y., Gao Q., Liao S., You L., Xu H., Ma Q., Wu P., Hu W., Wu M., Cao L., Li K., Weng Y., Han Z., Wei J., Liu R., Wang S., Xu G., Wang D., Zhou J., Ma D. Mesenchymal stem

- cells as carriers and amplifiers in CRAd delivery to tumors. *Mol Cancer* 2011;10:134. doi: 10.1186/1476-4598-10-134.
152. Ong H.T., Federspiel M.J., Guo C.M., Ooi L.L., Russell S.J., Peng K.W., Hui K.M. Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth. *J Hepatol* 2013;59(5):999–1006. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.010.
 153. Kean T.J., Lin P., Caplan A.I., Dennis J.E. MSCs: Delivery Routes and Engraftment, Cell-Targeting Strategies, and Immune Modulation. *Stem Cells Int* 2013;2013:732742. doi: 10.1155/2013/732742.
 154. Nakamizo A., Marini F., Amano T., Khan A., Studeny M., Gumin J., Chen J., Hentschel S., Vecil G., Dembinski J., Andreeff M., Lang F.F. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005;65(8):3307–18. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1874.
 155. Yang Y., Zhang X., Lin F., Xiong M., Fan D., Yuan X., Fan D., Yuan X., Lu Y., Song Y., Zhang Y., Hao M., Ye Z., Zhang Y., Wang J., Xiong D. Bispecific CD3-HAC carried by E1A-engineered mesenchymal stromal cells against metastatic breast cancer by blocking PD-L1 and activating T cells. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):46. doi: 10.1186/s13045-019-0723-8.
 156. Knoop K., Schwenk N., Schmohl K., Muller A., Zach C., Cyran C., Carlsen J., Böning G., Bartenstein P., Göke B., Wagner E., Nelson P.J., Spitzweg C. Mesenchymal stem cell-mediated, tumor stroma-targeted radioiodine therapy of metastatic colon cancer using the sodium iodide symporter as theranostic gene. *J Nucl Med* 2015;56(4):600–6. doi: 10.2967/jnumed.114.146662.
 157. Komarova S., Roth J., Alvarez R., Curiel D.T., Pereboeva L. Targeting of mesenchymal stem cells to ovarian tumors via an artificial receptor. *J Ovarian Res* 2010;3:12. doi: 10.1186/1757-2215-3-12.
 158. De Becker A., Riet I.V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells* 2016;8(3):73–87. doi: 10.4252/wjsc.v8.i3.73.
 159. Roth J.C., Curiel D.T., Pereboeva L. Cell vehicle targeting strategies. *Gene Ther* 2008;15(10):716–29. doi: 10.1038/gt.2008.38.
 160. Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B., Yocum G.T., Lewis B.K., Frank J.A. *In vivo* trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. *Hum Gene Ther* 2004;15(4):351–60. doi: 10.1089/104303404322959506.
 161. Fiarresga A., Mata M.F., Cavaco-Goncalves S., Selas M., Simoes I.N., Oliveira E., Carrapiço B., Cardim N., Cabral J.M.S., Ferreira R.C., da Silva C.L. Intracoronary Delivery of Human Mesenchymal/Stromal Stem Cells: Insights from Coronary Microcirculation Invasive Assessment in a Swine Model. *PLoS One* 2015;10(10):e0139870. doi: 10.1371/journal.pone.0139870.
 162. Silva L.H., Cruz F.F., Morales M.M., Weiss D.J., Rocco P.R. Magnetic targeting as a strategy to enhance therapeutic effects of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):58. doi: 10.1186/s13287-017-0523-4.
 163. Rosenblum D., Joshi N., Tao W., Karp J.M., Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun* 2018;9(1):1410. doi: 10.1038/s41467-018-03705-y.
 164. Kim S.M., Kim D.S., Jeong C.H., Kim J.H., Jeon H.B., Kwon S.-J., Jeon S.-S., Yang Y.S., Oh W., Chang J.W. CXC chemokine receptor 1 enhances the ability of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells to migrate toward gliomas. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;407(4):741–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.03.093.
 165. Liu B., Yan L., Zhou M. Target selection of CAR T cell therapy in accordance with the TME for solid tumors. *Am J Cancer Res* 2019;9(2):228–41. PMID: 30906625.
 166. Golinelli G., Grisendi G., Prapa M., Bestagno M., Spano C., Rossignoli F., Bambi F., Sardi I., Cellini M., Horwitz E.M., Feletti A., Pavesi G., Dominici M. Targeting GD2-positive glioblastoma by chimeric antigen receptor empowered mesenchymal progenitors. *Cancer Gene Ther* 2020;27(7-8):558–70. doi: 10.1038/s41417-018-0062-x.
 167. Balyasnikova I.V., Franco-Gou R., Mathis J.M., Lesniak M.S. Genetic modification of mesenchymal stem cells to express a single-chain antibody against EGFRvIII on the cell surface. *J Tissue Eng Regen Med* 2010;4(4):247–58. doi: 10.1002/term.228.
 168. Segaliny A.I., Cheng J.L., Farhoodi H.P., Toledano M., Yu C.C., Tierra B., Hildebrand L., Liu L., Liao M.J., Cho J., Liu D., Sun L., Gulsen G., Su M.-Y., Sah R.L., Zhao W. Combinatorial targeting of cancer bone metastasis using mRNA engineered stem cells. *EBioMedicine* 2019;45:39–57. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.047.
 169. Zhu Y., Bassoff N., Reinshagen C., Bhore D., Nowicki M.O., Lawler S.E., Roux J., Shah K. Bi-specific molecule against EGFR and death receptors simultaneously targets proliferation and death pathways in tumors. *Sci Rep* 2017;7(1):2602. doi: 10.1038/s41598-017-02483-9.
 170. Einem J., Peter S., Gunther C., Volk H.-D., Grutz G., Salat C., Stoetzer O., Nelson P.J., Michl M., Modest D.P., Holch J.W., Angele M., Bruns C., Niess H., Heinemann V. Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells – TREAT-ME-1 – a phase I, first in human, first in class trial. *Oncotarget* 2017;8:80156–66. doi: 10.18632/oncotarget.20964.
 171. Niess H., von Einem J.C., Thomas M.N., Michl M., Angele M.K., Huss R., Günther C., Nelson P.J., Bruns C.J., Heinemann V. Treatment of advanced gastrointestinal tumors with genetically modified autologous mesenchymal stromal cells (TREAT-ME1): study protocol of a phase I/II clinical trial. *BMC Cancer* 2015;15:237. doi: 10.1186/s12885-015-1241-x.
 172. Golinelli G., Mastrolia I., Aramini B., Masciale V., Pinelli M., Pacchioni L., Casari G., Dall’Ora M., Pereira-Soares M.B., Damasceno P.K.F., Silva D.N., Dominici M., Grisendi G. Arming Mesenchymal Stromal/Stem Cells Against Cancer: Has the Time Come? *Front Pharmacol* 2020;11:529921. doi: 10.3389/fphar.2020.529921.
 173. Clinicaltrials.gov. Targeted Stem Cells Expressing TRAIL as a Therapy for Lung Cancer (TACTICAL) [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298763>. Date of access – 02.03.2021.
 174. Clinicaltrials.gov. Mesenchymal stem cells (MSC) for ovarian cancer [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530047>. Date of access – 02.03.2021.
 175. Clinicaltrials.gov. MV-NIS Infected Mesenchymal Stem Cells in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068794>. Date of access – 02.03.2021.
 176. Clinicaltrials.gov. Oncolytic Adenovirus DNX-2401 in Treating Patients With Recurrent High-Grade Glioma [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896568>. Date of access – 02.03.2021.
 177. Spano C., Grisendi G., Golinelli G., Rossignoli F., Prapa M., Bestagno M., Candini O., Petrachi T., Recchia A., Miselli F., Rovesti G., Orsi G., Maiorana A., Manni P., Veronesi E., Piccinno M.S., Murgia A., Pinelli M., Horwitz E.M., Cascinu S., Conte P., Dominici M. Soluble TRAIL Armed Human MSC As Gene Therapy For Pancreatic Cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):1788. doi: 10.1038/s41598-018-37433-6.
 178. Wang Y., Zhang Z., Chi Y., Zhang Q., Xu F., Yang Z., Meng L., Yang S., Yan S., Mao A., Zhang J., Yang Y., Wang S., Cui J., Liang L., Ji Y., Han Z.-B., Fang X., Han Z.C. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis* 2013;4(12):e950. doi: 10.1038/cddis.2013.480.
 179. Айзенштадт А.А., Иволгин Д.А., Сказина М.А., Котелевская Е.А., Елсукова Л.В., Золина Т.Л., Пономарцев Н.В., Галактионов Н.К., Галембо И.А., Масленникова И.И., Енукашвили Н.И. Характеристики мезенхимных стромальных клеток пупочного канатика человека при длительном культивировании *in vitro*. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова 2018;10(1):11–9. [Aizenshtadt A.A., Ivolsin D.A., Skazina M.A., Kotelevskaya E.A., Elskova L.V., Zolina T.L., Ponomartsev N.V., Galaktionov N.K., Galembo I.A., Maslennikova I.I., Enukashvili N.I. Characteristics of human umbilical cord mesenchymal stromal cells under long term *in vitro* cultivation. Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova = Bulletin of NWSMU n.a. I.I. Mechnikov 2018;10(1):11–9. (In Russ.)].
 180. Tang Q., Chen Q., Lai X., Liu S., Chen Y., Zheng Z., Xie Q., Maldonado M., Cai Z., Qin S., Ho G., Ma L. Malignant Transformation Potentials of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Both Spontaneously and via 3-Methylcholanthrene Induction. *PLoS ONE* 2013;8(12):e81844. doi: 10.1371/journal.pone.0081844.

Первый опыт применения МЕК-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра

Н.М. Ершов, А.В. Пшонкин, Ю.М. Мареева, Л.А. Ясько, М.В. Курникова, Д.А. Евстратов,
Д.А. Гобадзе, Л.А. Папуша, Г.С. Овсянникова, А.Г. Румянцев
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Николай Михайлович Ершов 4268516@gmail.com

Нейрофиброматоз — это генетическое заболевание, поражающее кости, мягкие ткани, кожу и нервную систему. Несмотря на то, что впервые нейрофиброматоз был описан еще в 1882 г., до сих пор не существует специфического лечения самого заболевания и единых стандартов терапии самых частых и опасных осложнений в виде доброкачественных опухолей из клеток оболочек периферических нервов. В настоящее время в научном мире уже появилось понимание биологии данного вида опухоли, что и послужило толчком к проведению многочисленных клинических исследований различных препаратов. Применение МЕК-ингибиторов, воздействующих на сигнальный путь RAS-MAPK, позволило открыть медикаментозную терапию, приводящую к уменьшению размеров неоперабельных опухолей у большинства детей, страдающих нейрофиброматозом I типа (NF1). Хотя терапия данными препаратами не позволяет достичь значимого сокращения опухолевого объема, она значительно улучшает качество жизни. В данной статье представлен случай прекрасного терапевтического эффекта от применения траметиниба у ребенка, страдающего NF1-ассоциированными плексиформными нейрофибромами.

Ключевые слова: нейрофиброматоз I типа, NF1, МЕК-ингибиторы, траметиниб, детский возраст, доброкачественные опухоли из клеток оболочек периферических нервов, плексиформная нейрофиброма

Для цитирования: Ершов Н.М., Пшонкин А.В., Мареева Ю.М., Ясько Л.А., Курникова М.В., Евстратов Д.А., Гобадзе Д.А., Папуша Л.А., Овсянникова Г.С., Румянцев А.Г. Первый опыт применения МЕК-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):85–92.

The first experience of using MEK inhibitors for type 1 neurofibromatosis in children in the Russian Federation in a hospital for short-term treatment at the National Medical Research Center

N.M. Ershov, A.V. Pshonkin, Yu.M. Mareeva, L.A. Yasko, M.V. Kurnikova, D.A. Evstratov,
D.A. Gobadze, L.A. Papusha, G.S. Ovsyannikova, A.G. Rumyantsev

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

Neurofibromatosis is a genetic disorder that affects the bones, soft tissues, skin, and the nervous system. Neurofibromatosis has been described in 1882, however, there is still no specific treatment for this disease and no treatment protocols for the most frequent and life-threatening complications such as non-malignant tumors deriving from the cells of the peripheral nerve sheaths. Progress in molecular genetic study discovered the underlying genetic alteration in this tumor. This knowledge provides the base for clinical trials with new drugs. MEK-inhibitors are acting on the RAS-MAPK signaling pathway and have shown their efficacy in decreasing the size of inoperable tumors in children with type 1 neurofibromatosis (NF1). Although, this therapy does not completely reduce the tumor volume, it can significantly improve the quality of life. This article presents a clinical case of the trametinib efficacy in a child suffering from NF1-associated plexiform neurofibromas.

Keywords: neurofibromatosis type 1, NF1, MEK inhibitors, trametinib, childhood, peripheral nerve sheath cell tumors, plexiform neurofibroma

For citation: Ershov N.M., Pshonkin A.V., Mareeva Yu.M., Yasko L.A., Kurnikova M.V., Evstratov D.A., Gobadze D.A., Papusha L.A., Ovsyannikova G.S., Rumyantsev A.G. The first experience of using MEK inhibitors for type 1 neurofibromatosis in children in the Russian Federation in a hospital for short-term treatment at the National Medical Research Center. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):85–92.

Информация об авторах

Н.М. Ершов: врач-гематолог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 4268516@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>
 А.В. Пшонкин: к.м.н., заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864
 Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>
 Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-код: 9721-6910
 М.А. Курникова: к.м.н., врач-генетик лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
 Д.А. Евстратов: врач-педиатр отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.evstratov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>, SPIN-код: 9967-7782
 Д.А. Гобадзе: врач-гематолог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: darina.gobadze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7808-1347>
 Л.А. Папуша: к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
 Г.С. Овсянникова: к.м.н., врач-гематолог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.ovsyannikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
 А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Information about the authors

N.M. Ershov: Hematologist of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 4268516@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>
 A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864
 Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist Consultative Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>
 L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-code: 9721-6910
 M.A. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Geneticist of the Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
 D.A. Evstratov: Pediatrician of the Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.evstratov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>, SPIN-code: 9967-7782
 D.A. Gobadze: Hematologist of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darina.gobadze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7808-1347>
 L.A. Papusha: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
 G.S. Ovsyannikova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.ovsyannikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
 A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Вклад авторов

Н.М. Ершов, А.В. Пшонкин, Ю.М. Мареева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 Л.А. Ясько, М.В. Курникова, Д.А. Евстратов, Д.А. Гобадзе, Г.С. Овсянникова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, перевод резюме
 Л.А. Папуша, А.Г. Румянцев: научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.M. Ershov, A.V. Pshonkin, Yu.M. Mareeva: 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
 L.A. Yasko, M.V. Kurnikova, D.A. Evstratov, D.A. Gobadze, G.S. Ovsyannikova: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, translation of resume
 L.A. Papusha, A.G. Rumyantsev: 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

Наиболее распространенным в человеческой популяции наследственным заболеванием, предрасполагающим к развитию новообразований, является нейрофиброматоз. В 1982 г. Риккарди классифицировал гетерогенные нейрофиброматозные расстройства на 8 категорий [1]. Однако в наше время, учитывая развитие молекулярной генетики, нейрофиброматозы делят на 3 типа: нейрофиброматоз I типа (NF1), нейрофиброматоз II типа (NF2) и шванноматоз. В этой статье мы остановимся на NF1, ранее известном как болезнь фон Реклингхаузена, распространенность которого составляет примерно 1 случай на 2000–3000 человек [2–4]. Несмотря на то, что заболевание является аутосомно-доминантным, только половина пациентов наследуют его от родителей, остальные случаи являются результатом возникших спорадических мутаций (*de novo*) [2].

Критерии для постановки диагноза NF1 были установлены еще в 1988 г. консенсусом совещания Национального института здравоохранения (таблица) [5]. Необходимо наличие 2 из представленных в таблице критериев, которые высоко патогномичны, поэтому при их использовании неправильный диагноз маловероятен. Безусловно, открытие в 1990 г. гена *NF1*, мутации в котором приводят к развитию NF1, существенно облегчило дифференциальную диагностику с так называемыми RAS-патиями и дало возможность поиска таргетной терапии для таких пациентов [6]. Но подтверждение диагноза на генетическом уровне требуется далеко не всегда. Например, у пациентов с сегментарным NF1 (особенный тип нейрофиброматоза, ограниченный одной областью тела) также могут присутствовать признаки данного заболевания, однако мутация в гене *NF1* при этом может не выявляться в крови. Это говорит о «мозаичной» форме NF1, т. е. мутация в гене произошла на этапе развития эмбриона, а не в зародышевой клетке.

Среди RAS-патий хочется отметить синдром Легиуса, клинические проявления которого очень похожи на NF1: множественные пятна цвета «кофе с молоком», подмышечные веснушки, макроцефалия. Важным отличием является отсутствие опухолевых образований (узелков Лиша, нейрофибром и др.). Данный синдром обусловлен мутацией гена *SPRED1* [7].

Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2, кодирует нейрофибромин, цитоплазматический белок, который высоко экспрессируется во многих органах, но в основном он присутствует в тканях головного мозга, спинного мозга и периферической нервной системы [8, 9]. Поэтому одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений является развитие новообразований, главным образом периферической и центральной нервной системы (ЦНС). *NF1* действует как супрессор опухоли в соответствии с двуударной теорией Кнадсона. Биаллельная инактивация *NF1* приводит к полной потере функциональной активности нейрофибромина. Нейрофибромин является отрицательным регулятором сигнального пути RAS-MAPK (рис. 1), т. е. способствует торможению активной клеточной пролиферации и дифференцировки. Он имеет активирующий домен GTPase, который взаимодействует с RAS и преобразует активный RAS-GTP в его неактивную форму RAS-GDP. Доминирующие активирующие мутации *RAS*, которые превращают протоонкоген *RAS* в онкоген, часто встречаются в солидных опухолях [10]. Именно эта взаимосвязь с RAS-MAPK-сигнальным путем и делает NF1 таким похожим на RAS-патии.

Среди клинических проявлений NF1, описанных в критериях для постановки диагноза (см. таблицу), одним из наиболее коварных является предрасположенность к развитию новообразований, преимущественно в периферической нервной системе и ЦНС. В ЦНС могут присутствовать опухоли как высокой, так и низкой степени злокачественности [11]. Самыми частыми при NF1 являются опухоли из оболочек

Критерии Национального института здравоохранения для постановки диагноза NF1 [5]

National Institutes of Health diagnostic criteria for NF1 [5]

Диагноз NF1 может быть установлен, если у пациента есть, по крайней мере, 2 из следующих симптомов:

The diagnosis NF1 can be made if the patient has at least 2 of the following symptoms:

- 6 или более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром > 5 мм у детей до пубертатного возраста и > 15 мм в постпубертатном возрасте;

6 or more café-au-lait macules (> 5 mm diameter in children, > 15 mm in adults);

- 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;

2 or more cutaneous or subcutaneous neurofibromas or one plexiform neurofibroma;

- мелкие пятна типа веснушек в подмышечных или паховых складках;

axillary or inguinal freckling;

- дисплазия крыла клиновидной кости или псевдоартроз большеберцовой кости;

dysplasia of the wing of the sphenoid bone or pseudarthrosis of the tibia;

- глиома зрительного нерва;

optic-pathway glioma;

- 2 или более узелков Лиша на радужке глаза;

2 or more Lisch nodules;

- наличие у родственников первой степени родства NF1 по тем же критериям

first-degree relative NF1

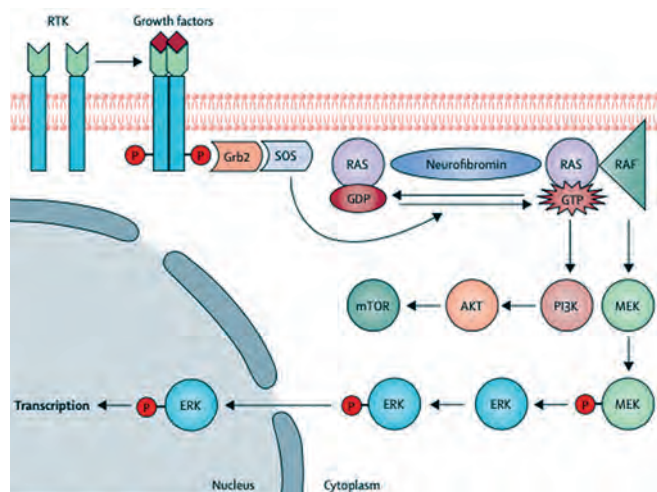


Рис. 1. Функция нейрофибрина в RAS-MAPK-сигнальном пути [10]
Fig. 1. The function of neurofibromin in the RAS-MAPK pathway [10]

периферических нервов (PNST), которые имеют нейроектодермальное происхождение. Их спектр достаточно широк — от доброкачественных опухолей, таких как нейрофиброма, шваннома, до злокачественных. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) — это редкая опухоль с частотой встречаемости 0,001 %. А у пациентов с NF1 частота встречаемости увеличивается до 4–4,6 % [12].

Доброкачественные опухоли из клеток оболочек периферических нервов (BPNST) выявляются практически у каждого пациента с NF1, так, например, кожная нейрофиброма наблюдается у 99 % взрослых пациентов. Кожные нейрофибромы часто выглядят как бугорки на коже и могут возникать на любом участке тела. Хотя эти изменения и не имеют серьезных медицинских последствий, они могут значительно повлиять на внешний вид человека.

Атипичные и плексиформные нейрофибромы, также относящиеся к BPNST, обнаруживаются примерно у 30–50 % пациентов с NF1. Плексиформные нейрофибромы образуются под кожей или глубже в теле, имеют богатое кровоснабжение, часто затрагивают несколько нервов, приобретают достаточно серьезные размеры и могут оттеснять окружающие структуры, вызывая боль, кровотечение, неврологический дефицит и внешние уродства. Атипичные нейрофибромы зачастую проявляют себя как медленно растущие опухоли и тоже поражают внутренние органы [13, 14].

Примерно у 8–13 % пациентов существует пожизненный риск развития MPNST из BPNST, таких как атипичные или плексиформные нейрофибромы. Трансформация кожных нейрофибром обнаруживается крайне редко. Общая выживаемость больных с MPNST остается низкой [13]. Считается, что инактивация обоих аллелей *NF1* достаточна для формирования только BPNST, но не злокачественных [15]. Большинство MPNST имеют сложный кариотип с огромным количеством мутаций [10].

У пациентов с NF1 имеется предрасположенность к глиомам, чаще всего у детей младше 7 лет. Преиму-

ущественно это пилоцитарные астроцитомы низкой степени злокачественности, поражающие зрительные нервы, ствол головного мозга, другие части ЦНС [9].

Исследователями из Великобритании сообщалось о повышенном риске всех видов рака вне нервной системы у людей, страдающих NF1. Значительно повышается риск новообразований пищевода, желудка, толстой и тонкой кишки, печени, легких, бронхов, костей, яичников, щитовидной железы, злокачественной меланомы, неходжкинских лимфом, хронического миелолейкоза, рака груди у женщин до 50 лет [16].

Для ранней диагностики бессимптомных опухолей у пациентов с NF1 не рекомендуется рутинная визуализация головного мозга, позвоночника, грудной клетки и брюшной полости, так как до недавнего времени выявление опухолей не влияло на проводимое лечение [17].

Учитывая низкую выживаемость при MPNST, дифференциальный диагноз между BPNST и MPNST имеет важное прогностическое и терапевтическое значение. А у пациентов с NF1, имеющих большое количество доброкачественных опухолей, диагностика при помощи гистологического исследования может быть весьма сложной задачей. В настоящее время оптимальное лечение зависит от ранней гистологической верификации опухоли и стадии заболевания. Болевой синдром, быстрое увеличение размера нейрофибромы и развитие неврологического дефицита могут являться клиническими показателями злокачественности, требующими при их выявлении максимально быстрой организации диагностических процедур.

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ является полезным диагностическим инструментом для отличия доброкачественных нейрофибром от MPNST [18]. Однако в литературе нет полного согласия на эту тему [19]. Впрочем, в 2019 г. специалистами из Германии показано, что метод диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (MPT) позволяет эффективно дифференцировать BPNST и MPNST при NF1 [20].

Радикального специфического лечения NF1 на сегодняшний день не существует. Хирургическое удаление очага с «чистыми» от опухоли краями остается основной парадигмой лечения у пациентов с BPNST и MPNST. Тем не менее в большинстве случаев из-за обширного поражения полная резекция едва ли возможна, а риск серьезных ятрогенных последствий крайне велик.

На сегодняшний день в мире не существует единых стандартов лечения неоперабельных BPNST у пациентов с NF1. Тактика лечения зависит от клинических проявлений, объема и локализации поражения. BPNST весьма плохо восприимчивы к химиотерапии [9]. Применяются различные методы лучевой терапии (ЛТ), хотя литературные данные не совсем однозначны [21–24]. Многие авторы говорят о хорошей эффективности и безрецидивной выживаемости в течение

5 лет на фоне ЛТ. В связи с этим данный вид лечения приобрел популярность при лечении BPNST, особенно поражающих полость черепа, в целях исключения хирургического лечения. Но не стоит игнорировать отдаленные последствия ЛТ. D.G. Evans et al. показали, что у пациентов с NF1 риск возникновения злокачественной опухоли в области облучения увеличивается в 3 раза [25]. Такие варианты консервативного лечения как антиангиогенные лекарства, ингибиторы фибробластов также оказались не эффективными при лечении BPNST [9].

Учитывая патогенез возникновения BPNST, можно предположить о потенциальной эффективности таргетных препаратов. Большинство таких препаратов еще проходят клинические испытания. Перспективными представляются cabozantinib — ингибитор рецепторной тирозинкиназы (NCT02101736) [26, 27], sunitinib malate — мультитирозин-киназный ингибитор, который, вероятно, является очень хорошим кандидатом для лечения NF1-ассоциированных плексиформных нейрофибром. M.J. Ferguson et al. продемонстрировали, что sunitinib malate вызывает остановку роста или регрессию PNF у генетически модифицированных мышей. Однако исследование было прекращено, потому что 1 пациент умер по неизвестной причине, но, возможно, связанной с приемом препарата (NCT01402817) [26, 28].

Исследование препаратов из группы ингибиторов mTOR в монорежиме для терапии BPNST не показало значимого эффекта по сокращению опухоли, однако некоторые исследователи отметили положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома и удлинения времени до прогрессирования [29–31]. В настоящее время исследуются комбинации, включающие ингибитор mTOR для MPNST: ганетеспиб + сиролимус (NCT02008877), бевацизумаб + эверолимус (NCT01661283), пексидартиниб + сиролимус (NCT02584647) и др. [26].

В настоящий момент проходят клинические исследования препаратов из группы MEK-ингибиторов, таких как selumetinib, trametinib (NCT02407405, NCT03259633, NCT03326388, NCT02124772, NCT02096471). Промежуточные результаты выглядят многообещающими в отношении сокращения объема опухоли, снижения болевого синдрома, улучшения общего качества жизни [26]. А 10 апреля 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило единственный препарат selumetinib для пациентов с NF1 в возрасте от 2 лет, у которых наблюдаются симптоматические неоперабельные плексиформные нейрофибромы [32].

Также на сегодняшний день открыто, что помимо киназных ингибиторов у таких пациентов может быть эффективна иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, такими как PD-1, PD-L1, CXCR4 [33, 34].

При MPNST применяются различные комбинации химиотерапии с локальным контролем (хирур-

гия, ЛТ) в рамках протокольной терапии, например, для мягкотканых сарком (CWS-2009). Впрочем, химиотерапия и ЛТ больше используются в качестве паллиативного средства для нерадикально иссеченных опухолей [9].

Параллельно развивается направление онколитических вирусов в лечении PNST. Это новый многообещающий метод, который до сих пор проходит только доклинические исследования [35].

В данной работе мы представляем анализ клинического случая NF1, осложненного множественными плексиформными нейрофибромами у ребенка, в терапии которого использовался MEK-ингибитор — траметиниб.

Клинический случай

С рождения у ребенка имеются множественные обширные пятна цвета «кофе с молоком», занимающие около 30 % поверхности тела. Ни у кого из родственников нейрофиброматоза не выявлено.

В возрасте 2 лет ребенок перенес операцию металлоостеосинтеза костей левой голени после перелома нижней конечности. Наблюдался ортопедом по поводу укорочения правой нижней конечности на 3 см, сколиоза, перекоса таза, болевого синдрома.

В возрасте 9 лет боли усилились и стали постоянными, присоединились боли в животе. Ребенок получал нестероидные противовоспалительные препараты в качестве обезболивания. При обследовании на компьютерной томографии органов грудной клетки патологии не выявлено. При МРТ брюшной полости отмечаются паравerteбральные новообразования, симметрично выходящие из спинномозгового канала на уровне L1–L2 с прорастанием в брюшную полость, кистозно-солидной структуры с волнистыми контурами, смещающиеся в полость малого таза, оттесняющие петли кишечника и мочевого пузырь. По данным ультразвукового исследования всю брюшную полость выполняют множественные многоузловые экзогенные образования округлой формы, однородной структуры, с ровными контурами, разнокалиберного формата.

Выполнены пункционная биопсия опухоли брюшной полости, пункция подвздошных костей с забором аспирата костного мозга. По данным исследования костного мозга поражения не выявлено. Гистологическое строение и иммунофенотип опухоли соответствуют плексиформной нейрофибrome.

Диагноз NF1 выставлен на основании 2 критериев (пятна цвета «кофе с молоком» и наличие плексиформных нейрофибром).

Пациент неоднократно консультирован хирургами, нейрохирургами — учитывая распространенность опухоли и возможные ятрогенные последствия, проведение хирургического лечения невозможно. Постепенно боли в нижних конечностях нарастали, пациенту назначены опиоидные анальгетики с незначительным эффектом.

В возрасте 13 лет ребенку проведено анестезиологическое пособие в виде одного из методов регионарной

анестезии, вследствие чего был достигнут полный анальгетический эффект. Ввиду отсутствия данных о безопасности и эффективности таргетных препаратов как в мировой литературе, так и в России, на тот момент ребенок был оставлен под динамическим наблюдением.

В отделение стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России ребенок поступил в возрасте 13 лет, через 10 мес после проведения регионарной анестезии с тяжелым хроническим болевым синдромом, требующим постоянной анальгетической терапии (по месту жительства был назначен трамадол). Боль появилась на фоне прогрессии плексiformной нейрофибромы. Пациент передвигался исключительно на коляске и не мог обходиться без посторонней помощи. Ребенок не поддавался полноценному клиническому осмотру из-за болевого синдрома. При визуальном осмотре выявлен дефицит массы тела. Кожа обычной окраски с множественными и обширными пятнами цвета «кофе с молоком». На нижних конечностях в области бедер и голени с двух сторон, в основном по задним поверхностям, пальпируются мышцы болезненные, плотной эластической консистенции. Обращал на себя внимание живот измененной конфигурации за счет гигантской опухоли плотно-эластичной консистенции, болезненный при пальпации. Нарушения функций тазовых органов выявлено не было.

На МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением выявляется массивное узловое опухолевое образование забрюшинного пространства, паравerteбральных тканей, распространяющееся вниз в малый таз и далее в мягкие ткани бедер. Размеры 23 см (максимальный вертикальный в зоне сканирования) × 16,5 см (поперечный переднезадний на уровне таза). Образование распространяется через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал от уровня L1 и ниже с субтотальным заполнением его просвета, крестцовый канал тотально заполнен опухолью. Корешки конского хвоста выражено компримированы (признаки синдрома «конского хвоста»). Через запирающие отверстия оно распространяется в клетчатку ягодичных областей справа и слева. Паренхиматозные органы брюшной полости и видимые костные структуры (позвоночник, кости таза) прослеживаются без грубых структурных изменений. Ребенку также выполнены МРТ нижних конечностей и позвоночника (шейный и грудной отделы) с контрастным усилением. По данным обследования в мягких тканях обеих бедер и левой голени вплоть до голеностопного сустава, преимущественно по задней поверхности, визуализируются множественные, сливающиеся в обширные конгломераты, узловые объемные образования, распространяющиеся из области таза. Мышцы с повышенным сигналом за счет отека, деформации и умеренной компрессии. Кости обеих нижних конечностей прослеживаются без значимых изменений сигнала. В верхне-грудном уровне в межпозвоночных отверстиях и в паравerteбральных мягких тканях также визуализируется скопление патологической ткани.

При проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы на фоне синусовой тахикардии (среднесуточная частота сердечных сокращений составляла 107 уд/мин при норме до 81 уд/мин) в течение суток регистрировалась эктопическая активность, состоящая из 23 353 единичных желудочковых сокращений.

Учитывая отсутствие возможности хирургического лечения, опираясь на данные международных публикаций, наиболее эффективным в данном случае нам показалось назначение консервативной терапии препаратами из группы МЕК-ингибиторов. Пациенту в качестве таргетной терапии был выбран траметиниб в дозе 1 мг/сут перорально постоянно длительно. Уже через 2 нед терапии нам удалось снизить дозу обезболивающих, а через 6 мес проводимой терапии отмечается выраженная положительная динамика в виде полного купирования болевого синдрома, сокращения размеров опухоли, улучшения сердечного ритма (полное нивелирование желудочковой экстрасистолии). Нежелательных побочных эффектов не отмечено. Ребенок был выписан со значительным улучшением по клиническому состоянию спустя 3 нед от момента поступления, без болевого синдрома.

В последующем пациенту проведено генетическое обследование методом секвенирования нового поколения (NGS) с подтверждением секвенированием по Сэнгеру. В гене NF1 в 5'-нетранслируемой области обнаружена гетерозиготная замена одного нуклеотида с.-274T>C. Вариант имеет доказанное функциональное значение. Однако он отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека. Анализ ДНК родителей пациента показал отсутствие замены в гене NF1 у отца и матери, что предполагает возникновение варианта *de novo*. Это позволило подтвердить диагноз NF1 на молекулярно-генетическом уровне.

Пациент более не находится в вынужденном положении на коляске, в настоящее время, спустя год от начала терапии МЕК-ингибиторами, он проходит полноценное обучение в школе, посещает бассейн. По данным МРТ сокращение опухоли не стало существенным (рис. 2 и 3), однако доступные для пальпации опухоли стали более мягкой консистенции, что, вероятно, ослабило давление

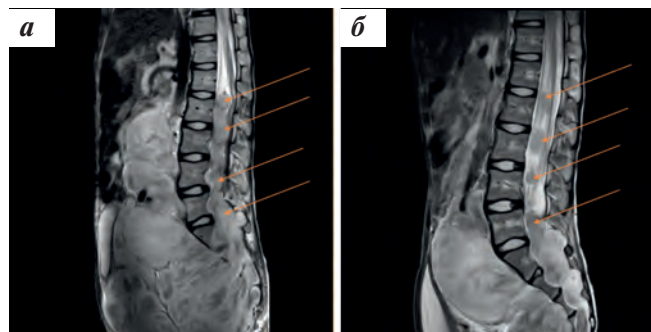


Рис. 2. МРТ позвоночника (сагиттальные срезы): а — до лечения; б — через 6 мес терапии траметинибом. Опухоли указаны стрелками
Fig. 2. Spine MRI (sagittal slice): а — before treatment; б — after 6 months of trametinib therapy. Tumors are indicated by arrows

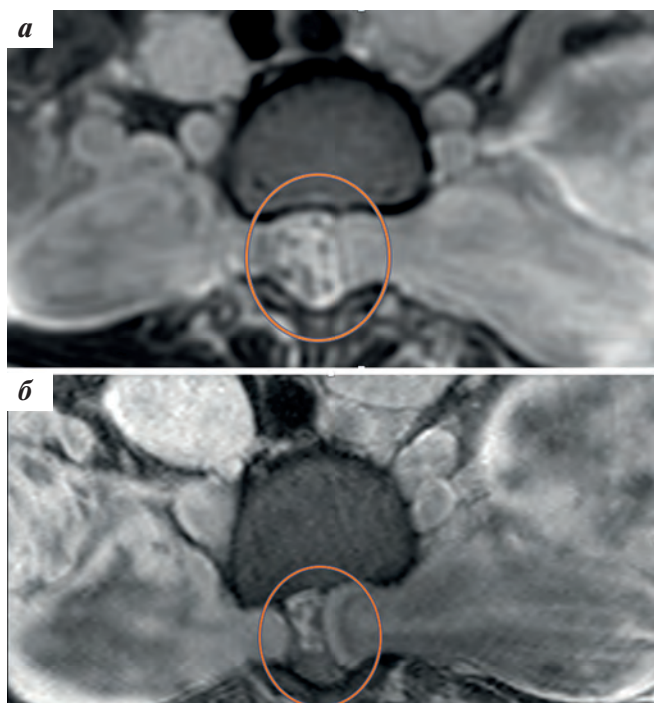


Рис. 3. МРТ позвоночника (поперечные срезы): а — до лечения; б — через 6 мес терапии траметинибом. Выделено заполнение позвоночного канала

Fig. 3. Spine MRI (transverse slice): а — before treatment; б — after 6 months of trametinib therapy. Highlighted the filling of the spinal canal

на спинной мозг и периферические нервы, в том числе симпатической нервной системы.

Выводы

Наш пациент является первым ребенком с NF1 в России, которому была инициирована терапия МЕК-ингибиторами. Случай демонстрирует великолепный терапевтический эффект от применения траметиниба у больного, страдающего NF1-ассоциированными плексиформными нейрофибромами. Побочных эффектов от применения препарата не выявлено, что позволяет инициировать и мониторировать данную терапию в условиях стационара кратковременного лечения и делает лечение более комфортным как для пациента, так и для всей семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riccardi V.M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7(2):1–34. doi: 10.1016/s0147-0272(82)80016-0.
- Evans D.G., Howard E., Giblin C., Clancy T., Spencer H., Huson S.M., Laloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):327–32. doi: 10.1002/ajmg.a.33139.
- Lammert M., Friedman J.M., Kluwe L., Mautner V.F. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141(1):71–4. doi: 10.1001/archderm.141.1.71.
- Kallionpää R.A., Uusitalo E., Leppävirta J., Pöyhönen M., Peltonen S., Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018;20(9):1082–6. doi: 10.1038/gim.2017.215.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md, USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172–8. PMID: 3152465.
- Wallace M.R., Marchuk D.A., Andersen L.B., Letcher R., Odeh H.M., Saulino A.M., Fountain J.W., Brereton A., Nicholson J., Mitchell A.L. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249(4965):181–6. doi: 10.1126/science.2134734.
- Brems H., Chmara M., Sahbatou M., Denayer E., Taniguchi K., Kato R., Somers R., Messiaen L., De Schepper S., Fryns J.P., Cools J., Marynen P., Thomas G., Yoshimura A., Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39(9):1120–6. doi: 10.1038/ng2113.
- Daston M.M., Scrable H., Nordlund M., Sturbaum A.K., Nissen L.M., Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron* 1992;8(3):415–28. doi: 10.1016/0896-6273(92)90270-n.
- Ferner R.E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6(4):340–51. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3.
- Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10(5):508–15. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6.
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A., Pöyhönen M., Leppävirta J., Ylä-Outinen H., Riccardi V.M., Pukkala E., Pitkaniemi J., Peltonen S., Peltonen J. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016;34(17):1978–86. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3576.
- Chikkannaiah P., Boovalli M.M., Nathiyal V., Venkataramappa S. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumours: An insight into World Health Organization 2013 classification. *J Neurosci Rural Pract* 2016;7(3):346–54. doi: 10.4103/0976-3147.182768.
- Evans D.G., Baser M.E., McGaughan J., Sharif S., Howard E., Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5):311–4. doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
- Farid M., Demicco E.G., Garcia R., Ahn L., Merola P.R., Cioffi A., Maki R.G. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist* 2014;19(2):193–201. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0328.
- Kim A., Stewart D.R., Reilly K.M., Viskochil D., Miettinen M.M., Widemann B.C. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours State of the Science: Leveraging Clinical and Biological Insights into Effective Therapies. *Sarcoma* 2017;2017:7429697. doi: 10.1155/2017/7429697.
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumors of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108(1):193–8. doi: 10.1038/bjc.2012.535.

17. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N., Moss C., Willshaw H., Evans D.G., Upadhyaya M., Towers R., Gleeson M., Steiger C., Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol* 2008;19(2):390–4. doi: 10.1093/annonc/mdm450.
18. Treglia G., Taralli S., Bertagna F., Salsano M., Muoio B., Novellis P., Vita M.L., Maggi F., Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with neurofibromatosis type 1: a systematic review. *Radiol Res Pract* 2012;2012:431029. doi: 10.1155/2012/431029.
20. Well L., Salamon J., Kaul M.G., Farschtschi S., Herrmann J., Geier K.L., Hagel C., Bockhorn M., Bannas P., Adam G., Mautner V.F., Derlin T. Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuro Oncol* 2019;18(21(4):508–16. doi: 10.1093/neuonc/noy199.
21. Hwang L., Okoye C.C., Patel R.B., Sahgal A., Foote M., Redmond K.J., Hofstetter C., Saigal R., Mossa-Basha M., Yuh W., Mayr N.A., Chao S.T., Chang E.L., Lo S.S. Stereotactic body radiotherapy for benign spinal tumors: Meningiomas, schwannomas, and neurofibromas. *J Radiosurg SBRT* 2019;6(3):167–77. PMID: 31998537.
22. Miao R., Wang H., Jacobson A., Lietz A.P., Choy E., Raskin K.A., Schwab J.H., Deshpande V., Nielsen G.P., DeLaney T.F., Cote G.M., Hornicek F.J., Chen Y.E. Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST. *Radiother Oncol* 2019;137:61–70. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.015.
23. van Noesel M.M., Orbach D., Brennan B., Kelsey A., Zanetti I., de Salvo G.L., Gaze M.N., Craigie R.J., McHugh K., Francotte N., Collini P., Bisogno G., Casanova M., Ferrari A. Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(10):e27833. doi: 10.1002/pbc.27833.
24. Watson K.L., Al Sanna G.A., Kivlin C.M., Ingram D.R., Landers S.M., Roland C.L., Cormier J.N., Hunt K.K., Feig B.W., Ashleigh Guadagnolo B., Bishop A.J., Wang W.L., Slopis J.M., McCutcheon I.E., Lazar A.J., Torres K.E. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg* 2017;126(1):319–29. doi: 10.3171/2015.12.JNS152443.
25. Evans D.G., Birch J.M., Ramsden R.T., Sharif S., Baser M.E. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006;43(4):289–94. doi: 10.1136/jmg.2005.036319.
26. [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/>.
27. Shih C.S., Blakely J., Clapp W., Wolters P., Dombi E., Cutter G., Ullrich N., Allen J., Packer R., Goldman S., Gutmann D., Plotkin S., Rosser T., Robertson K., Widemann B., Korf B., Fisher M. NFM-01. NF105: a phase II prospective study of cabozantinib (xl184) for plexiform neurofibromas in subjects with neurofibromatosis type 1: a Neurofibromatosis Clinical Trial Consortium (NFCTC) study. *Neuro Oncol* 2018;20(Suppl 2):i142. doi: 10.1093/neuonc/noy059.510.
28. Ferguson M.J., Rhodes S.D., Jiang L., Li X., Yuan J., Yang X., Zhang S., Vakili S.T., Territo P., Hutchins G., Yang F.C., Ingram D.A., Clapp D.W., Chen S. Preclinical evidence for the use of sunitinib malate in the treatment of plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(2):206–13. doi: 10.1002/pbc.25763.
29. Weiss B., Widemann B.C., Wolters P., Dombi E., Vinks A., Cantor A., Perentes J., Schorry E., Ullrich N., Gutmann D.H., Tongard J., Viskochil D., Korf B., Packer R.J., Fisher M.J. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015;17(4):596–603. doi: 10.1093/neuonc/nou235.
30. Zehou O., Ferkal S., Brugieres P., Barbarot S., Bastuji-Garin S., Combemale P., Valeyrie-Allanore L., Sbidian E., Wolkenstein P. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol* 2019;139(3):718–20. doi: 10.1016/j.jid.2018.09.016.
31. Hua C., Zehou O., Ducassou S., Minard-Colin V., Hamel-Teillac D., Wolkenstein P., Valeyrie-Allanore L. Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas. *Pediatrics* 2014;133(6):e1792–7. doi: 10.1542/peds.2013-1224.
32. [Electronic resource]: <https://www.fda.gov/drugs/>.
33. Wang S., Liechty B., Patel S., Weber J.S., Hollmann T.J., Snuderl M., Karajannis M.A. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol* 2018;138(1):183–90. doi: 10.1007/s11060-018-2788-6.
34. Karaosmanoglu B., Kocaefe Ç.Y., Söylemezoğlu F., Anlar B., Varan A., Vargel İ., Ayter S. Heightened CXCR4 and CXCL12 expression in NF1-associated neurofibromas. *Childs Nerv Syst* 2018;34(5):877–82. doi: 10.1007/s00381-018-3745-6.
35. Antoszczyk S., Rabkin S.D. Prospect and progress of oncolytic viruses for treating peripheral nerve sheath tumors. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016;4(2):129–38. doi: 10.1517/21678707.2016.1128322.

Статья поступила в редакцию: 21.12.2020. Принята в печать: 05.01.2021.

Article was received by the editorial staff: 21.12.2020. Accepted for publication: 05.01.2021.

Синхронные первично-множественные опухоли (нейробластома и аденома паращитовидной железы) у ребенка: клинический случай и обзор литературы*

С.В. Иванова^{1,2}, С.А. Кулева^{1,2}, Е.А. Михайлова¹, Е.М. Сенчуров¹,
Р.И. Хабарова¹, К.М. Борокшинова¹, С.А. Тятков¹, В.В. Гридасов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Светлана Вячеславовна Иванова Tabalinadoc@yandex.ru

В статье представлен клинический случай синхронного развития первично-множественных опухолей (нейробластома левого надпочечника и аденома правой нижней паращитовидной железы) у ребенка 11 лет.

В литературе описаны несколько примеров первично-множественных опухолей, одной из которых была нейрогенная, потребовавших индивидуального подхода в лечении. Обсуждается связь возникновения полинеоплазий с генетическими мутациями.

Ключевые слова: дети, первично-множественные опухоли, нейробластома, паращитовидная железа, аденома, гиперпаратиреоз

Для цитирования: Иванова С.В., Кулева С.А., Михайлова Е.А., Сенчуров Е.М., Хабарова Р.И., Борокшинова К.М., Тятков С.А., Гридасов В.В. Синхронные первично-множественные опухоли у ребенка: клинический случай и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):93–8.

Synchronous multiple primary tumors (neuroblastoma and parathyroid adenoma) in a child: case report and literature review*

S.V. Ivanova^{1,2}, S.A. Kuleva^{1,2}, E.A. Mikhailova¹, E.M. Senchurov¹,
R.I. Khabarova¹, K.M. Borokshinova¹, S.A. Tyatkov¹, V.V. Gridasov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

The article presents a clinical case of simultaneous multiple primary tumors (the left adrenal neuroblastoma and the right lower parathyroid adenoma) in the child 11 years old.

The literature describes several cases of primarily multiple tumors, one of which was neurogenic, requiring an individual approach to treatment. The relationship between the occurrence of polyneoplasia and genetic mutations is discussed.

Key words: children, primary multiple tumors, neuroblastoma, parathyroid gland, adenoma, hyperparathyroidism

For citation: Ivanova S.V., Kuleva S.A., Mikhailova E.A., Senchurov E.M., Khabarova R.I., Borokshinova K.M., Tyatkov S.A., Gridasov V.V. Synchronous multiple primary tumors (neuroblastoma and parathyroid adenoma) in a child: case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):93–8.

Информация об авторах

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, заведующий кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

Е.А. Михайлова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186

Е.М. Сенчуров: врач-детский хирург, онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Р.И. Хабарова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

* Данная статья была оценена 4 рецензентами, вызвала обширную дискуссию, в итоге которой 3 рецензента высказались за ее публикацию, 1 – против. Приглашаем всех наших читателей присоединиться к обсуждению.

* This article was evaluated by 4 reviewers, caused an extensive discussion, as a result of which 3 reviewers spoke in favor of its publication, 1 – against. We invite all our readers to join the discussion.

К.М. Борокшинова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

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

В.В. Гридасов: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: Mdgridasov@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0112-0579>

Information about the authors

S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department, Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-code: 9442-5015

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

E.A. Mikhailova: Clinical Resident of the Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186

E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

R.I. Khabarova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710

K.M. Borokshinova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

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

V.V. Gridasov: Radiologist of Radiology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Mdgridasov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0112-0579>

Вклад авторов

С.В. Иванова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, дополнение текста рукописи

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

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

Е.М. Сенчуров: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи

Р.И. Хабарова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме

С.А. Тятков, В.В. Гридасов: подготовка визуализации

Authors' contributions

S.V. Ivanova: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, adding the article text

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

E.A. Mikhailova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization

E.M. Senchurov: management of the patient, review of publications on the topic of the article

R.I. Khabarova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization

K.M. Borokshinova: review of publications on the topic of the article, composing a resume

S.A. Tyatkov, V.V. Gridasov: preparing the visualization

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

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

Введение

Первично-множественные опухоли (ПМО) — одна из сложных, интересных и наименее изученных тем в современной онкологии. В Российской Федерации в 2018 г. были впервые выявлены около 50 тыс. первично-множественных полинеоплазий у взрослых (37,4 на 100 000 населения), что составило 8,8 % всех злокачественных новообразований [1]. Статистических сведений о частоте возникновения ПМО в детской популяции в настоящее время нет. К сожалению, этой проблеме посвящены лишь описания редких наблюдений [2–6]. На сегодняшний день дискуссионными остаются вопросы диагностики, выбора лечебной тактики и профилактики ПМО в детском возрасте [7, 8].

Мы представляем клинический случай синхронного развития нейробластомы (НБ) 4-й стадии и аденомы парашитовидной железы (ПЩЖ) у ребенка 11 лет, потребовавший индивидуального подхода к диагностике и лечению каждой опухоли.

Клинический случай

Пациент А., 11 лет, поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в июле 2018 г. с жалобами на выраженную слабость, раздражительность, капризность, боли в горле, грудной клетке, шейном, поясничном отделах позвоночника, левом тазобедренном суставе, боль в животе без четкой локализации.

Из анамнеза стало известно, что боль в грудной клетке и животе беспокоила ребенка с начала мая 2018 г.

Интенсивность абдоминального болевого синдрома нарастала, став причиной ошибочной диагностики острого аппендицита и аппендэктомии, выполненной по месту жительства в середине мая 2018 г. По результатам морфологического исследования аппендикс оказался обычного строения, без воспалительных изменений. В послеоперационном периоде жалобы на боль сохранялись, постепенно присоединились болезненность и ограничение движений в шейном, поясничном отделах позвоночника, в левом тазобедренном суставе. При обследовании по месту жительства в июне 2018 г. по данным компьютерной томографии (КТ) было выявлено объемное образование в проекции левого надпочечника.

При поступлении в клинику Центра обращали на себя внимание увеличение размеров живота за счет пальпируемого образования, выполнявшего весь левый фланк, увеличенные шейно-надключичные лимфатические узлы (ЛУ) слева. При оценке лабораторных показателей было зафиксировано повышение концентрации нейронспецифической енолазы до 120 нг/мл (норма — от 0 до 16,3 нг/мл), лактатдегидрогеназы до 739 Ед/л (норма — 125–220 Ед/л), кальция до 3,5 ммоль/л (норма — 2,2–2,7 ммоль/л). Результаты визуализации (КТ, ультразвуковое исследование) выявили образование в проекции левого надпочечника, представляющее собой конгломерат опухолевой ткани без кальцинатов с четкими неровными контурами размерами 52 × 45 × 50 мм, конгломерат увеличенных забрюшинных ЛУ размерами до 57 × 38 мм (рис. 1), шейно-надключичных ЛУ слева размерами до 35 × 25 мм.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением на момент первичной диагностики: в области левого надпочечника визуализируется образование неоднородной структуры без кальцинатов размерами 52 × 45 × 50 мм

Fig. 1. Chest and abdomen CT scan: heterogeneous left adrenal tumor without calcifications. Sizes of the tumor were 52 × 45 × 50 mm

При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и диффузионно-взвешенной МРТ всего тела было зафиксировано

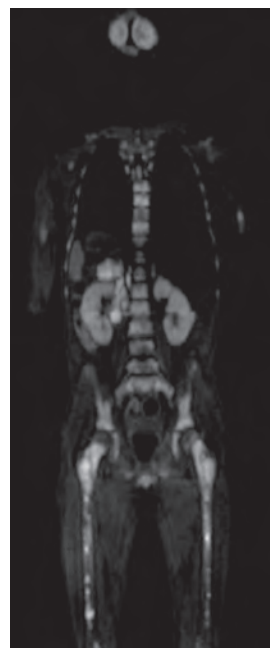


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела. Представлены множественные очаговые изменения видимых костных структур (в телах позвонков всех отделов, костях таза, проксимальных отделах диафизов бедренных костей), размеры которых составляли от 2 до 5 мм; тотально поражены тела Th3, Th4, Th8, Th10; размеры очага в шейке левого бедра не менее 25 × 30 мм

Fig. 2. Whole-body diffusion-weighted MRI. The figure shows multiple focal lesions in the vertebral bodies of all departments, pelvis, and the diaphysis of the femur, sizes from 2 mm to 5 mm; the bodies Th3, Th4, Th8, Th10 are totally affected; the size of the lesion in cervical hip is not less than 25 × 30 mm множественное диффузно-очаговое поражение костей скелета неоднородного характера (рис. 2), формирование мягкотканного компонента в ретрофарингеальном пространстве.

Абсолютно неожиданной находкой оказалось образование правой нижней ПЩЖ, имевшее четкие ровные контуры и единичное кистовидное включение (рис. 3). Диагноз аденомы ПЩЖ стал наиболее вероятным после определения концентрации паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови, который оказался повышенным до 358 нг/мл (норма — 4,6–34 нг/мл).

По результатам морфологического исследования пораженного шейного ЛУ был подтвержден диагноз НБ (недифференцированная НБ, группа неблагоприятного прогноза по классификации Н. Shimada). При цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* амплификация онкогена MYCN не была выявлена. Исследование костного мозга показало его поражение опухолью.

Таким образом, у больного были диагностированы ПМО:

1. НБ левого надпочечника с метастатическим поражением левых шейно-, над- и подключичных, внутригрудных, забрюшинных ЛУ, мягких тканей глотки, костей скелета, костного мозга, 4-я стадия по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), группа высокого риска, М-стадия по Международной системе стадирования группы риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS).

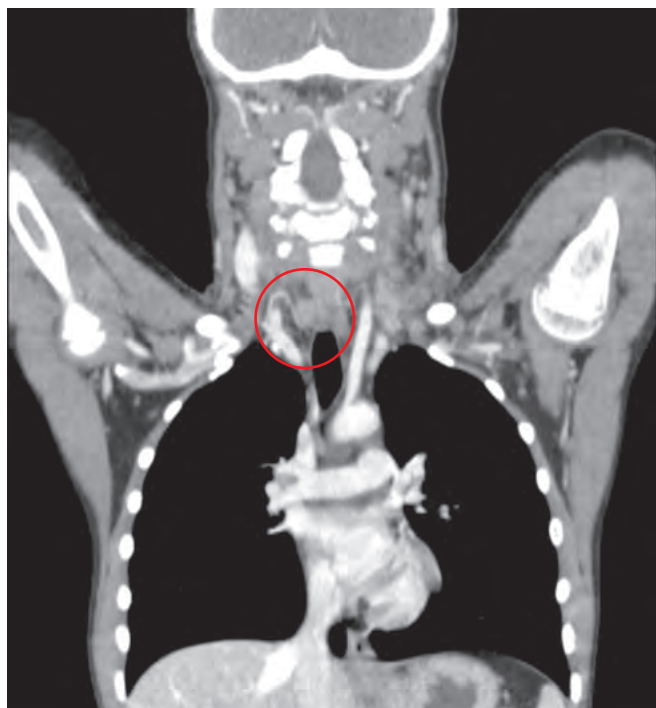


Рис. 3. КТ органов грудной клетки с контрастным усилением на момент первичной диагностики: образование нижней ПЩЖ справа размерами $8 \times 8 \times 10$ мм

Fig. 3. Chest CT scan; sizes of the right lower parathyroid gland tumor are $8 \times 8 \times 10$ mm

2. Аденома правой нижней ПЩЖ.

Тяжесть состояния больного, несомненно, была обусловлена течением высокозлокачественного опухолевого процесса, что и определило тактику лечения. Ребенку была начата индукционная полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу NB-2004, блоки N5/N6 (винкристин, карбоплатин, этопозид/винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубицин). Весь период индукции ремиссии пациент находился под наблюдением врача-эндокринолога, ему проводилось мониторирование концентраций общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, которые оставались незначительно повышенными на фоне гипокальциемической диеты и инфузионной терапии.

Несмотря на сохраняющуюся умеренную гиперкальциемию (концентрация общего кальция достигала $2,86$ ммоль/л, а ионизированного — колебалась в пределах от $1,47$ до $1,53$ ммоль/л), у пациента после 1-го курса противоопухолевого лечения был полностью купирован болевой синдром, исчезли слабость и раздражительность. Мальчик стал активным, самостоятельно передвигался по отделению, аппетит не страдал. Таким образом, какие-либо клинические симптомы гиперкальциемии не обнаруживались. Мониторинг электрокардиограммы также не демонстрировал специфичных изменений. Напротив, у пациента отмечался синдром укороченного интервала PQ с минимальным значением $0,09$ с в начале лечения и достижением $0,11$ с при последующих измерениях.

Уже после 2 индукционных курсов у пациента были зафиксированы уменьшение размеров всех метастатических презентаций НБ, санация костного мозга, купирование болевого синдрома. Забор периферических стволовых клеток крови был осуществлен после 3-го и 4-го

курсов ПХТ в количестве, достаточном для выполнения тандемной высокодозной ПХТ (ВДПХТ).

По окончании индукционной терапии объем опухоли левого надпочечника уменьшился в 20 раз — до $19 \times 13 \times 23$ мм (рис. 4). Размеры аденомы правой ПЩЖ по завершении 5 курсов ПХТ несколько увеличились ($11 \times 7 \times 10$ мм). Уровень ПТГ оставался высоким и достигал $327,2$ нг/мл.

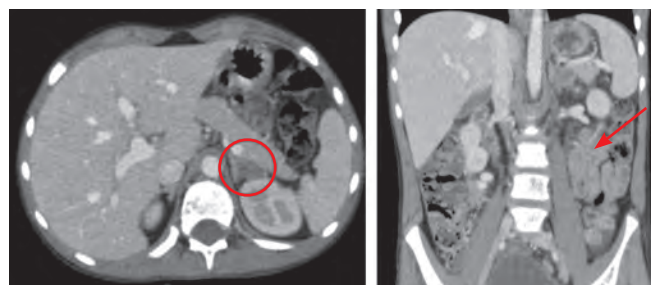


Рис. 4. КТ органов брюшной полости с контрастным усилением. На момент исследования пациент получил 6 курсов ПХТ в рамках протокола NB-2004. Достигнут частичный регресс опухоли левого надпочечника

Fig. 4. CT scan of the abdomen. At the time of the study, the patient received 6 courses of chemotherapy under the NB-2004 protocol. Partial regression of the tumor of the left adrenal gland is achieved

В плановом порядке ребенку были проведены 2 последовательных оперативных вмешательства. Первым этапом после 5-го курса ПХТ, когда опухолевый процесс нами уверенно контролировался, а возможное нарушение тайминга терапии высокозлокачественной опухоли становилось уже не столь критичным, было выполнено удаление опухоли правой нижней ПЩЖ. Вторым этапом после завершения индукции ремиссии — лапароскопическое удаление НБ левого надпочечника.

Морфологически были подтверждены аденома ПЩЖ и смешанная ганглионейробластома левого надпочечника с признаками лечебного патоморфоза IV степени. В послеоперационном периоде содержание кальция в сыворотке крови пришло в норму. В дальнейшем уже на фоне приема изотретиноина однократно был зафиксирован эпизод гиперкальциемии ($2,8$ ммоль/л), не потребовавший коррекции терапии. Уровень ПТГ снижался постепенно, достигнув нормальных значений в течение 1 мес после операции.

На этапе консолидации ремиссии больному были проведены 2 последовательных курса ВДПХТ: 1-й — схема ТС (тиотена, циклофосфамид), 2-й — схема СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Через 60 дней после завершения 2-го курса ВДПХТ гематологические показатели были полностью восстановлены, сывороточные концентрации кальция и ПТГ не превышали нормальных значений. Методами инструментального обследования зафиксирована полная ремиссия заболевания. Был начат этап поддерживающей терапии, в ходе которого пациент получил 5 курсов иммунотерапии моноклональными анти-GD2-антителами в комбинации с изотретиноином. Лечебная программа была завершена. Мальчик находится в полной ремиссии при сроке наблюдения 27 мес.

Обсуждение

Заболеваемость НБ составляет 0,8–1 случай на 100 000 детского населения от 0 до 15 лет, при этом лишь у 5 % пациентов диагноз устанавливается в возрасте старше 10 лет [9]. У детей старшего возраста НБ нередко характеризуется индолентным течением, о ее биологических свойствах известно не так много [10–13]. Группа исследователей из Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Нью-Йорк, США), проанализировавшая сведения более чем о 30 детях, подростках и молодых взрослых с хроническим течением НБ 4-й стадии, из биологических особенностей опухоли отметила крайне редкую амплификацию онкогена *NMYC* [10, 11].

Позднее в Детском исследовательском госпитале Святого Иуды (Мемфис, США) было выполнено полное секвенирование генома 40 образцов метастатической НБ пациентов, разделенных на 3 возрастные группы: младенцы (0–18 месяцев), дети (18 месяцев – 12 лет) и подростки (старше 12 лет) [12]. У всех подростков и 17 % детей были идентифицированы мутации в гене *ATR*X (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, альфа-талассемия и умственная отсталость, сцепленные с X-хромосомой), в то время как ни у одного младенца подобных изменений выявлено не было. Мутация *ATR*X была взаимоисключающей с *NMYC*-амплификацией и ассоциировалась с хроническим течением НБ не только у подростков, но и у пациентов младшего возраста [12]. В настоящее время для хронической НБ доказаны такие клинические черты, как длительное, многолетнее персистирование заболевания даже при отсутствии полной ремиссии, однако прогрессирование болезни на фоне стандартных программ лечения и гибель пациента неизбежны [9–13]. Предполагается, что терапия анти-GD2-антителами может улучшить прогноз в этой группе больных [10–13].

ПМО у детей, одна из которых – злокачественная нейрогенная опухоль, крайне редки. Подходы к классификации ПМО до сих пор вызывают споры. В частности, Т.В. Горбунова с соавт. в своей статье [14] представили классификацию В.Г. Бебякина как более совершенную. Следует отметить, что она в первую очередь подразумевает разделение опухолей по сочетаниям (характеру проявления) на 3 вида: доброкачественные, доброкачественные и злокачественные, злокачественные. Мы при постановке диагноза придерживались той же классификации, согласно которой у ребенка имеет место ПМО – сочетание злокачественной и доброкачественной неоплазий. В электронной библиографической базе данных Medline, созданной национальной медицинской библиотекой, а также в российских источниках нами были найдены лишь несколько наблюдений ПМО в комбинации с НБ [2–5].

Аденома ПЩЖ у детей диагностируется достаточно редко, но этой проблеме только за последние 10 лет было посвящено большое число публикаций [15–22]. Анализ опубликованных сведений позволяет пред-

ставить типичную клиническую картину первичного гиперпаратиреоза у детей. Заболевание характерно для подростков (средний возраст – 11–12 лет), нередко манифестирует костно-суставными болями и скелетными деформациями. Типично развитие классической триады: депрессия, почечнокаменная болезнь и костные боли, что объясняется гораздо более поздней диагностикой ввиду отсутствия у детей программ скрининга кальция крови в отличие от взрослого населения [15]. Гиперкальциемия и повышение концентрации ПТГ в сыворотке крови оказываются, как правило, случайными находками при углубленном обследовании по поводу вышеописанных жалоб. Единственной и абсолютно излечивающей опцией при аденоме ПЩЖ является паратиреоидэктомия [15–22].

В последние годы появляется все больше сведений о генетически-обусловленных раковых синдромах [7, 22, 23]. Р. Magalhaes et al. в 2011 г. описали собственное наблюдение аденомы ПЩЖ у больной 5 лет с подтвержденным синдромом MEN 2A типа (Multiple Endocrine Neoplasia type 2A, множественные эндокринные опухоли 2A типа) [22]. У девочки, унаследовавшей мутацию p.C634R в гене *RET* (Rearranged during Transfection, «переупорядоченный во время трансфекции») от матери, при обследовании перед плановой тиреоидэктомией гиперкальциемия и высокая концентрация ПТГ оказались случайной находкой. При скинтиграфии с ⁹⁹Tc было обнаружено повышенное накопление радиофармпрепарата тканью левой верхней ПЩЖ. Девочке были выполнены тотальные тиреоид- и паратиреоидэктомии. Морфологическое исследование удаленной ткани подтвердило диагноз аденомы ПЩЖ при отсутствии признаков медуллярного рака щитовидной железы. Авторы отмечают редкость манифестации аденомы ПЩЖ как первой опухоли в триаде MEN 2A типа и необходимость раннего скрининга гиперкальциемии у детей с подтвержденной наследственностью.

Генетически обусловленные раковые заболевания детей составляют немногочисленную группу, однако их детекция доказывает необходимость скринингового обследования членов семей этих пациентов. Наследственную природу злокачественного новообразования можно заподозрить при наличии следующих особенностей: мультифокальный и билатеральный рак, первичная множественность, повторные случаи в семье, необычно молодой возраст пациента, сочетание с пороками развития и стигмами дизэмбриогенеза [7]. Этот факт подтверждают и перечисленные выше клинические случаи [2–5]. Однако в нашем наблюдении у пациента не было зафиксировано генетических аномалий, опухоли у кровных родственников по обеим линиям отсутствовали.

В целом можно предположить, что улучшение визуализационных и молекулярно-генетических технологий будет способствовать увеличению числа диагностируемых полинеоплазий и наследственных раковых синдромов [7]. В связи с этим более остро

встает вопрос об определении тактики ведения пациентов с ПМО в целях достижения максимальной эффективности при допустимой токсичности, которая, несомненно, в каждом случае будет индивидуальной. Не вызывает сомнения тот факт, что публикация каждого клинического случая ПМО у детей интересна и с научной, и с практической точек зрения, добавляя новые сведения в изучение этой непростой проблемы.

Выводы

Исследование проблемы возникновения ПМО позволяет выявить группу больных с повышенным риском развития второй злокачественной опухоли. Правильно диагностированный процесс дает возможность провести адекватное лечение, что способствует продлению жизни больных и улучшению ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 236 p. (In Russ.)].
2. Ozawa M.G., Cooney T., Rangaswami A., Hazard F.K. Synchronous hepatoblastoma, neuroblastoma and cutaneous capillary hemangiomas. A case report. *Pediatr Dev Pathol* 2016;19(1):74–9. doi:10.2350/14-11-1573-cr.1.
3. Казанцев А.П., Хиженков А.В., Керимов П.А., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Нечушкина И.В., Бойченко Е.И., Романцова О.М. Синхронные первично-множественные опухоли у ребенка 3 лет. Вестник ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» 2015;26(3):85–7. [Kazantsev A.P., Hizhnikov A.V., Kerimov P.A., Rubansky M.A., Rubanskaya M.V., Kapkova O.A., Rybakova D.V., Nechushkina I.V., Boychenko E.I., Romantsova O.M. Multiple synchronous primary tumors in child 3 years old. 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(3):85–7. (In Russ.)].
4. Ito F., Watanabe Y., Ito T. Synchronous occurrence of Wilms tumor and ganglioneuroblastoma in a child with neurofibromatosis. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7(5):308–10. doi:10.1055/s-2008-1071180.
5. Compostella A., Toffolutti T., Soloni P., Dall’Igna P., Carli M., Bisogno G. Multiple synchronous tumors in a child with Fanconi anemia. *J Pediatr Surg* 2010;45(2):e5–e8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.11.015.
6. Yi J.S., Kamihara J., Kesselheim J.C., Davies K., van Hoff J., Silverman L.B., Mullen E.A. Synchronous occurrence of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor in two patients: underlying etiology and combined treatment plan. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 64(5). doi:10.1002/pbc.26345.
7. Кулева С.А. Первично-множественные опухоли у детей и подростков. СПб.: Гиппократ, 2013. С. 112. [Kuleva S.A. Primary multiple tumors in children and adolescents. St. Petersburg: Hippocrates, 2013. P. 112. (In Russ.)].
8. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга М.: Медицина, 2000. С. 7–29. [Primary and multiple malignant tumors. The management for doctors. V.I. Chissov, A.Kh. Trakhtenberg (eds.). M.: Meditsina, 2000. Pp. 7–29. (In Russ.)].
9. Esiashvili N., Goodman M., Ward K., Marcus R.B., Johnstone P.A.S. Neuroblastoma in adults: Incidence and survival analysis based on SEER data. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(1):41–6. doi:10.1002/pbc.20859.
10. Kushner B.H., Kramer K., Cheung N.-K.V. Chronic neuroblastoma. *Cancer* 2002;95(6):1366–75. doi:10.1002/cncr.10800.
11. Kushner B.H., Kramer K., La Quaglia M.P., Modak S., Cheung N.-K.V. Neuroblastoma in adolescents and adults: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(6):508–15. doi:10.1002/mpo.10273.
12. Cheung N.K., Zhang J., Lu C., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., Heguy A., Pappo A.S., Federico S., Dalton J., Cheung I.Y., Ding L., Fulton R., Wang J., Chen X., Becksfort J., Wu J., Billups C.A., Ellison D., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Dyer M.A. St Jude Children’s Research Hospital – Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012;307(10):1062–71. doi: 10.1001/jama.2012.228.
13. Mossé Y.P., Deyell R.J., Berthold F., Nagakawara A., Ambros P.F., Monclair T., Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Matthay K.K. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(4):627–35. doi: 10.1002/pbc.24777.
14. Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Горовцова О.В., Дзампаев А.З., Рыков М.Ю., Михайлова Е.В., Севрюков Д.Д., Козлова В.М. Множественные злокачественные опухоли у мальчика в возрасте 16 лет. Описание клинического случая. Онкопедиатрия 2015;2(1):61–8. [Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Gorovtsova O.V., Dzampaev A.Z., Rykov M.Yu., Mikhailova E.V., Sevrukov D.D., Kozlova V.M. Multiple tumors in 16 years old boy. Case report. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(1):61–8. (In Russ.)].
15. Pashtan I., Grogan R.H., Kaplan S.P., Devon K., Angelos P., Liu D., Kaplan E.L. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 2012;29(3):275–9. doi:10.1007/s00383-012-3222-3.
16. Belcher R., Metrailler A.M., Bodenner D.L., Stack B.C. Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3):318–22. doi:10.1016/j.ijporl.2012.12.008.
17. Burke J.F., Jacobson K., Gosain A., Sippel R.S., Chen H. Radioguided parathyroidectomy effective in pediatric patients. *J Surg Res* 2013;184(1):312–7. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.079.
18. Çelik A., Divarçı E., Dökümcü Z., Ergün O., Özen S., Gökşen D., Darcan Ş., Ertan Y. Intraoperative parathyroid hormone monitoring corroborates the success of parathyroidectomy in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):158–62. doi: 10.4274/Jcrpe.1401.
19. Langusch C.C., Norlen O., Titmuss A., Donoghue K., Holland A.J.A., Shun A., Delbridge L. Focused image-guided parathyroidectomy in the current management of primary hyperparathyroidism. *Arch Dis Child* 2015;100(10):924–7. doi: 10.1136/archdischild-2014-308047.
20. Arambewela M.H., Liyanarachchi K.D., Somasundaram N.P., Pallewatte A.S., Punchihewa G.L. Case report: rare skeletal manifestations in a child with primary hyperparathyroidism. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):45. doi: 10.1186/s12902-017-0197-z.
21. Rao K.S., Agarwal P., Reddy J. Parathyroid adenoma presenting as genu valgum in a child. A rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2019;59:27–30. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.03.063.
22. Magalhães P.K.R., Antonini S.R.R., de Paula F.J.A., de Freitas L.C.C., Maciel L.M.Z. Primary Hyperparathyroidism as the First Clinical Manifestation of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in a 5-Year-Old Child. *Thyroid* 2011;21(5):547–50. doi: 10.1089/thy.2010.0336.
23. Almeida M.Q., Stratakis C.A. Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203(1):30–6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.09.006.

История создания и строительства новых корпусов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Отделение хирургическое № 3 на базе хирургического корпуса Морозовской детской клинической больницы располагалось на 1-м этаже и имело в своем составе всего 30 коек. При этом вперемешку лежали пациенты с лимфомами и солидными опухолями. Было очень тесно и довольно сумрачно, несмотря на то, что в этом старом здании были высокие потолки и большие окна. Кабинет заведующего находился рядом с большой ординаторской, в которой ютились все врачи отделения, но работа дружно спорилась. Контингент пациентов и болезней был самый разнообразный — от простых невусов и гемангиом до опухолей печени, почек, головного мозга и всех других возможных локализаций. По предложению академика Н.Н. Блохина — президента Российской академии медицинских наук — отделение детской онкологии Морозовской больницы вошло в состав Всесоюзного онкологического научного центра (ВОНЦ) АМН СССР, который он возглавлял, и все мечтали о переезде в новый корпус, который был предусмотрен при строительстве нового онкологического центра и возводился специально для детей. Этот счастливый час настал в 1976 г., когда мы переехали на Каширское шоссе и заняли сразу 4 этажа нового корпуса Онкологического центра, где у нас появилась собственная операционная, собственная служба анестезиологии и реанимации, рентгенологическое отделение и лаборатории.

Это было непередаваемое ощущение радости и счастья. После Морозовской больницы, где был один на всех большой кабинет, жизнь в новом здании Института казалась сказкой. В корпусе, предназначенном для детской онкологии, на 1-м этаже были расположены клиническая и цитологическая лаборатории, там работали генетики, и была аудитория для курсантов и студентов, в которой читались лекции, а также проводились еженедельные разборы и обсуждения сложных больных, находящихся на этапе обследования в поликлинике. В другом крыле 1-го этажа располагались смотровые кабинеты для поступающих в стационар пациентов, приемный покой, инфекционные мельцеровские боксы, кабинеты для поднаркозных манипуляций с комнатой пробуждения и кабинеты для медицинского персонала.

На 2-м этаже были расположены врачебные кабинеты для приема пациентов, кабинеты для забора анализов крови, для поднаркозных инвазивных манипуляций и оперблок для небольших амбулаторных операций, которые проводились ежедневно в большом количестве. Уже тогда имелись возможности для введения химиопрепаратов в амбулаторных условиях. Вторая часть 2-го этажа была административным блоком, где располагались кабинеты главного врача, ученого секретаря, организационно-методического

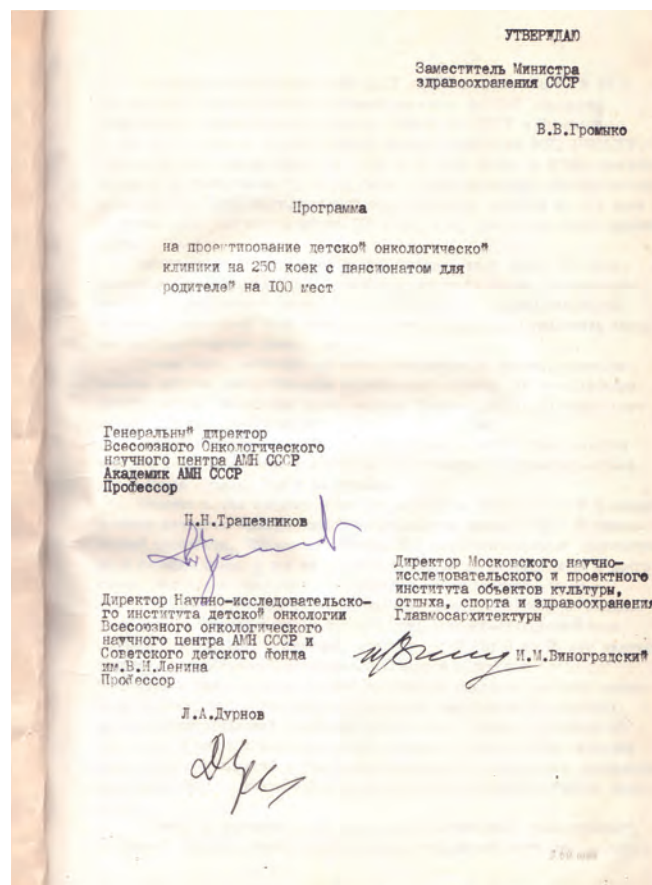
отдела с архивом и кабинеты врачей. В последующем часть 1-го и 2-го этажей станет отделением трансплантации костного мозга с кабинетами афереза и стационаром одного дня, а на 2-м этаже будут расположены дирекция, ученая часть и организационно-методический отдел. Вначале даже не предполагалось, что это будет научно-исследовательский институт, речь шла о 2 отделениях для детей: одно — для гемобластозов, его возглавляла профессор Л.А. Махонина, другое — для солидных опухолей, которым руководил профессор Л.А. Дурнов. Кстати сказать, уходя из Морозовской больницы, оба «утащили» за собой всю лучшую прогрессивную молодежь, которая стала костяком вновь открывшихся отделений. Каждое было рассчитано на 50 коек, которые через месяц после открытия оказались полностью заполнены, и уже тогда стало очевидным, что их будет не хватать.

Лев Абрамович Дурнов был удивительно прозорливым человеком и блестящим организатором, смотревшим далеко вперед. Именно по его инициативе 2 наших отделения стали полноценным Научно-исследовательским институтом детской онкологии и гематологии (НИИ ДООиГ), прибавив к себе еще и первое в нашей стране отделение реабилитации для детей онкологического профиля. Также впервые в Советском Союзе под кураторией нашего американского друга Стюарта Сигала, с которым Лев Абрамович познакомился на одной из международных конференций SIOP, было организовано отделение трансплантации костного мозга. В 1989 г., спустя 13 лет работы Института, решением коллегии Минздрава СССР от 17 августа 1989 г. № 19-3 был создан НИИ ДООиГ ВОНЦ АМН СССР и Детского фонда им. В.И. Ленина на базе отдела детской онкологии ВОНЦ АМН СССР. Впервые в нашей стране были созданы отделение опухолей головы и шеи, отделение торакоабдоминальной локализации, опухолей опорно-двигательного аппарата, химиотерапии лейкозов, химиотерапии лимфом, научно-консультативное отделение со стационаром одного дня, отделение трансплантации костного мозга, отделение рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики, отделение лучевой терапии, отделение анестезиологии и реанимации, была открыта первая в стране полноценная общеобразовательная школа для пациентов-учащихся 1–10 классов. После утверждения специальности «детская онкология» была основана кафедра усовершенствования врачей, на которой прошли подготовку и получили сертификаты врача-детского онколога большинство руководителей существующих ныне в стране детских онкологических отделений и их сотрудники. Ко всему прочему, в структуре НИИ ДООиГ было создано отделение реа-

билитации в Липках (ближайшее Подмосковье) на прекрасной территории бывшей дачи И.В. Сталина. Институт под руководством Л.А. Дурнова стремительно развивался, и вскоре стало понятно, что очень не хватает коечного фонда, создаются большие очереди на лечение, страдают дети, не имеющие возможности попасть в высококвалифицированное медицинское учреждение. Открытие новых отделений по стране и в союзных республиках хотя и улучшило ситуацию, но не очень повлияло на сокращение больных в НИИ ДОиГ. Поэтому после обсуждения этой проблемы с дирекцией ВОНЦ АМН СССР, было принято решение о необходимости строительства нового здания Института, который мог бы оказывать помощь еще большему числу маленьких пациентов. Были написаны письма в Правительство СССР с обоснованием необходимости расширения объемов помощи детям с онкологическими заболеваниями, которые подписал генеральный директор ВОНЦ АМН СССР академик Н.Н. Трапезников, возглавивший центр после смерти академика Н.Н. Блохина.

Это была победа! Распоряжением Совета Министров СССР от 9 июля 1990 г. № 1069р было принято решение о привлечении турецких фирм к проектированию, строительству и оснащению в 1991–1993 гг. детской онкологической клиники на 250 коек с пансионатом для родителей на 100 мест, с развитием научно-лабораторной базы НИИ ДОиГ. Было принято решение, что строительство следует вести на территории ВОНЦ АМН СССР, в связи с необходимостью использования многочисленных лабораторий НИИ клинической онкологии, НИИ канцерогенеза, НИИ экспериментальной диагностики и терапии рака, а также в связи с общностью коммуникаций и других служб.

При проектировании зданий НИИ ДОиГ с учетом возраста детей и необходимостью родительского ухода за ними было предусмотрено строительство пансионата для детей и сопровождающих их родителей на 100 мест. Кроме стационара на 250 коек планировалось создание дневного стационара в структуре научно-консультативного отделения. В связи с необходимостью проведения интенсивной лекарственной терапии, позволяющей улучшить результаты лечения, было спроектировано отделение трансплантации костного мозга. Кроме того, планировалось строительство рентгенорадиологического отделения. Договор о строительстве Института и сдаче корпусов под ключ был заключен с турецкой строительной компанией «Аларко». Правительством для Академии медицинских наук были выделены деньги, которые поступали поквартально и в течение 1 года были осуществлены все проектные работы, подготовлены юридические согласования и началась стройка, которая должна была быть завершена в 1993 г. В течение следующего года были возведены все 5 корпусов — 3 клинических корпуса, гостиница и корпус для пищеблока. Из окон нашего Института была видна стройка, и стремительное возведение новых зданий очень радовало глаз. Проект был масштабный, потому что в отдаленной



перспективе предполагалось приобретение юридической самостоятельности НИИ ДОиГ. Но через год, когда были возведены стены, поступление денег на строительство прекратилось.

К сожалению, академик Н.Н. Трапезников не дожил до завершения строительства, как не дожил и академик Л.А. Дурнов, мечтавшие войти под новые своды своего детища. После смены администрации приоритеты были изменены, было закрыто и расформировано отделение реабилитации, финансовые потоки ослабели и перераспределились. Строительство заглохло, турецкие строители, не получившие зарплату, собрались и уехали. Потихоньку приезжало заказанное и оплаченное оборудование, но были большие затруднения с его растаможиванием и, соответственно, с приемкой, потому что оно приходило к моменту предполагаемого окончания строительства, и должно было быть установлено на уже подготовленных площадях. Но, к большому сожалению, история со строительством затянулась, и казалось уже навсегда. Периодически были проблески реанимационных мероприятий, когда в ответ на многочисленные, бесконечные письма и обращения в Правительство России и Министерство здравоохранения, в чье подчинение мы перешли по решению дирекции, возглавляемой в то время академиком М.И. Давыдовым, поступали какие-то деньги.

С учетом долгостроя проект, безусловно, быстро устаревал и на этапах активизации строительства принимались решения о его модернизации, перепланировании, в частности было решено убрать отделение реабилитации с бассейном, а в одном из корпусов

разместить все необходимое для ядерной медицины. Пансионат, предназначенный для проживания пациентов и их родителей, также подвергался трансформации и превратился в гостиницу. Все это продолжалось довольно долго, вплоть до 2018 г. В этом году в Онкоцентре произошли радикальные перемены. Покинули свои посты директор Центра академик М.И. Давыдов и директор НИИ ДОиГ академик М.Д. Алиев. На теле учреждения корпуса бесконечно строящегося Института выглядели незаживающей болящей язвой и неисполненным долгом, на которые пришедшая новая дирекция с возглавившим Онкоцентр академиком И.С. Стилиди смотрела с болью и сочувствием к сотрудникам НИИ ДОиГ. Иван Сократович – дитя Онкоцентра, прошедший путь от медбрата до академика, прекрасно все видел и понимал, поэтому при встрече с руководством НИИ ДОиГ, который возглавила в 2019 г. д.м.н., профессор С.Р. Варфоломеева, сразу были поставлены задачи для решения вопроса о срочном окончании строительства. Благодаря такой активной жизненной позиции дело сразу сдвинулось с мертвой точки, и после нескольких заседаний в Минздраве России были оформлены необходимые документы, подписаны приказы по объемам и срокам проведения всех необходимых для ввода в строй работ, и были намечены сроки переезда клиник в новые корпуса. Надо сказать, что, возможно, эта история могла бы еще затянуться на некоторое время, но всех нас поддержал новый Министр здравоохранения М.А. Мурашко, который жестко обозначил конкретную дату переселения. Он работал денно и нощно, включив все возможные трудовые ресурсы и резервы, и строительство новых корпусов, которое возглавил А.Ю. Блау, было успешно завершено. 15 февраля 2021 г. в Международный день детей, больных раком, мы отпраздновали открытие новых корпусов НИИ ДОиГ. Теперь мы живем в новом, светлом просторном здании, где есть все необходимое для качественной работы, и это составляет тот необходимый компонент радости и удовольствия, без которого работа не спорится, кажется утомительной и порой вызывает раздражение. Это счастье – лечить маленьких пациентов с чувством гордости за то, что они находятся в великолепных условиях. Половина палат одноместные, половина двухместные, в отличие от старого корпуса, где для 80 больных в отделении было только 8 отдельных палат, остальные рассчитаны на 4 больных и такое же число сопровождающих. Это самое крупное в России и мире детское онкологическое учреждение, расположенное в очень выгодных условиях «наукограда», в окружении НИИ клинической онкологии для взрослых, НИИ канцерогенеза, НИИ экспериментальной терапии опухолей и НИИ клинической и экспериментальной радиологии. Другими словами в НИИ ДОиГ имеются уникальные возможности диагностики и лечения больных по полному замкнутому циклу с использованием в том числе и экспериментальной базы для научных исследований.

В структуре нового НИИ ДОиГ 250 клинических коек: 25 коек отданы отделению трансплантации костного мозга, стационар одного дня включает 50 коек, научно-консультативное отделение, отделение эндоскопии, отделение лазерной хирургии, отделение визуализирующих методов исследования – ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, отделение опухолей головы и шеи, опорно-двигательного аппарата, торакоабдоминальной онкологии, химиотерапии гемобластозов, отделение опухолей центральной нервной системы, химиотерапии солидных опухолей, анестезиологии, реанимации, оперблок на 8 операционных. На базе НИИ ДОиГ располагаются кафедра детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова РМАНПО, кафедра РНИМУ им. Н.И. Пирогова и кафедра дополнительного профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Прекрасный вестибюль, большой, оборудованный современной техникой, конференц-зал, служба психологов и социальных работников. Все это связано закрытыми переходами с основным корпусом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и всеми клиническими подразделениями для взрослых.

Украшением является средняя общеобразовательная школа с великолепными возможностями и укомплектованная профессиональными преподавателями. В каждом отделении имеются дополнительные классы, где дети могут заниматься, не выходя из него.

Это все-таки свершилось! Хотя открытие должно было состояться четверть века назад, и тогда бы основоположник детской онкологии в нашей стране академик Л.А. Дурнов, чьими идеями мы руководствуемся до настоящего времени, мог бы увидеть своими глазами все, что грезилося в далеком 1989 г. Если бы сегодня ему довелось заглянуть к нам в гости хотя бы на часок, и увидеть, до какого уровня поднялось оказание онкологической помощи детям, думаем, он был бы в неописуемом восторге от увиденного, потому что многие методы и достижения, которые сейчас уже становятся для нас рутинными, тогда можно было увидеть только в фантастических фильмах.

Сказка с хорошим концом?! Нет, это только ее начало. Она, конечно, слегка затянулась, но теперь сюжет будет развиваться по задуманному сценарию и, в конечном итоге, как и положено в русских народных сказках, добро победит зло и все будет хорошо. Желаем новому Институту долгой научной жизни и больших творческих успехов.

Мы в открытом плавании, вокруг нас океаны, подводные рифы, штормы и ураганы. Но наш корабль большой и крепкий, и крепость его в нашем взаимодействии, в правильном решении задач для достижения цели. А цель самая простая – улучшить результаты лечения наших маленьких пациентов.

В добрый путь!

Академик РАН В.Г. Поляков

Юбилей Н.М. Ивановой

5 марта 2021 г. отметила юбилей профессор кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор Надежда Михайловна Иванова.

Надежда Михайловна пришла на кафедру в 1993 г., в год ее открытия, и до 2013 г. вела один из наиболее трудных разделов детской онкологии — опухоли опорно-двигательного аппарата, совмещая работу в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр» РАМН с работой ассистента кафедры.

Особое внимание Н.М. Иванова уделяет подготовке молодых специалистов. Под ее руководством были с успехом защищены кандидатские работы аспирантов кафедры. После перерыва, обусловленного переходом в ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», в 2020 г. вернулась на кафедру. Сегодня она сочетает административную, практическую, научную и педагогическую деятельность, занимая должности заведующей онкологическим отделением в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям,



ставшим с 2020 г. второй клинической базой кафедры детской онкологии, и профессора кафедры.

Надежда Михайловна в совершенстве владеет проведением основных современных протоколов комплексного лечения детей с опухолями солидной природы. Она опытный специалист и консультирует больных из других учреждений г. Москвы и разных населенных пунктов Российской Федерации и стран СНГ. Под ее руководством проводятся комплексные научно-практические исследования по диагностическому мониторингу

и современному лечению онкологических больных. Н.М. Иванова — автор более 450 научных трудов, в том числе монографий и глав в руководствах, учебно-методической литературе.

Коллеги и пациенты отмечают высокий профессионализм профессора Ивановой, ее отзывчивость и умение найти подход даже к самым маленьким пациентам, что в сочетании с большим опытом работы в области медицины делает Надежду Михайловну уникальным специалистом!

Редакция РЖДГО от всей души поздравляет Надежду Михайловну с юбилеем, выражает признательность за ее самоотверженный труд и желает крепкого здоровья, счастья, благополучия, а также успехов во всех делах и начинаниях!

Юбилей Т.А. Шароева

28 февраля 2021 г. юбилей отметил профессор кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО), доктор медицинских наук, профессор Тимур Ахмедович Шароев.

Вся профессиональная биография Тимура Ахмедовича связана с детской онкологией. Он плодотворно совмещает практическую работу с педагогической, пройдя путь от ассистента до профессора кафедры детской онкологии РМАНПО, от клинического ординатора до руководителя научного отдела ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» — клинической базы РМАНПО.

Тимур Ахмедович — высококвалифицированный детский хирург-онколог. Под его руководством и при непосредственном участии выполняются все виды онкологических операций у детей всех возрастных групп: от новорожденных до 18 лет. Особое внимание уделяется обследованию и лечению, в том числе хирургическому, новорожденных и детей перинатального возраста.



Профессор Шароев активно внедряет инновационные технологии: впервые в России им были проведены операции у детей первого года жизни с использованием плазменного скальпеля, выполнены высокочастотная абляция при опухолях печени и почек у детей, операции с использованием водоструйной хирургии. Он одним из первых стал разрабатывать проблему органосохраняющего лечения при нефробластоме у детей.

Тимур Ахмедович высоко эрудированный преподаватель, блестящий лектор, вызывающий восхищение у слушателей и коллег. Автор более 350 научных работ, среди которых 6 монографий, 25 учебно-методических пособий.

За достижения в области детской онкохирургии и лечения опухолей детского возраста Т.А. Шароев награжден многочисленными грамотами, среди которых Грамота Минздрава Российской Федерации (2012 г.), Благодарность Мэра города Москвы (2016 г.). Тимур Ахмедович — лауреат конкурса «Линия жизни» в номинации «Детский хирург года» (2012 г.).

Редакция РЖДГиО поздравляет Тимура Ахмедовича с юбилеем и желает крепкого здоровья, успехов, благополучия, реализации намеченных планов и новых идей, а также энергии и позитива!

Памяти Лидии Алексеевны Махоновой

29 января 2021 г. ушла из жизни Лидия Алексеевна Махонова — выдающийся советский и российский детский врач, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, организатор и первая заведующая отделением детской гематологии в СССР на базе Морозовской детской больницы г. Москвы, открытого в 1964 г., первый главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава РСФСР (1968–1978), организатор и руководитель отделения детской гематологии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (1976–1993), научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии (1994–2012).

Лидия Алексеевна — выдающийся Учитель, воспитавший рекордное число врачей-онкологов и гематологов, среди которых академики и члены-корреспонденты РАН, профессора, доктора и кандидаты наук. Под ее руководством защищены 8 докторских и 24 кандидатские диссертации. Она автор более 300 научных работ, опубликованных на родине и за рубежом, лауреат Премии Правительства Российской Федерации за разработку и внедрение в практику онкологии-гематологии иммунокорректирующих препаратов (1997), премии РАМН за работу «Современная стратегия и результаты лечения лимфоидных опухолей у детей» (2005). В 2012 г. Л.А. Махонова была награждена золотой медалью имени Н.Н. Блохина.

Лидия Алексеевна Махонова (Зиновьева) родилась 01.04.1927 г. в поселке Зеленовский, ныне — Балашиха, Московской области. Родители — архитектор Алексей Михайлович Зиновьев и врач Полина Ефимовна Кузина (Зиновьева). Отец Лидии Алексеевны был репрессирован в 1937 г. за антивоенную деятельность как толстовец, и мама с двумя дочками (младшая сестра Нина, 1929 г.р.) пережили все, что было отпущено вдове врага народа: войну, эвакуацию, возвращение домой в Балашиху и тяжелую медицинскую работу, удостоенную в конце жизни звания Заслуженного врача РСФСР.

Лидия, несмотря на то, что считалась дочерью врага народа, окончила школу с золотой медалью и поступила во 2-й медицинский институт имени И.В. Сталина (ныне — имени Н.И. Пирогова), который тоже закончила с отличием в 1949 г. С 1949 г. в течение 3 лет работала врачом в детских яслях, затем — участковым врачом, педиатром ограниченного контингента в Германии (муж Борис — военный служащий). Только в 1958 г. Лидия Алексеевна, уже будучи матерью двух детей, поступила в клиническую ординатуру на кафедре поликлинической педиатрии 2-го Медицинского института на базе Морозовской больницы, в которой она проработала 18 лет.



За громким именем, известностью в профессиональной среде, яркими и всегда оптимистичными рассказами многочисленных молодых и старых коллег, о ней и ее работе детским врачом в течение 62 лет скрывалась личность удивительного, скромного труженика, фанатично преданного детям со смертельными заболеваниями, смелого и решительного новатора-первопроходца, способного принимать неординарные решения ради спасения больного ребенка, мудрого учителя и наставника для коллег. Любовь, уважение и авторитет среди всех ее учеников, многочисленных коллег и врачей были абсолютными.

Именно она стала первым в России специалистом, использующим L-аспарагиназу и цитозин-арабинозид при лечении лейкозов, под ее руководством была введена эндолюмбальная и лучевая профилактика нейрорлейкемии. Лидия Алексеевна 50 лет назад совместно с профессором С.В. Скурковичем предприняла первые попытки иммунотерапии лейкозов и была счастлива увидеть новый расцвет технологий иммунотерапии рака уже в XXI веке.

Мы, ее ученики, не помним, чтобы она когда-либо скандалила, оскорбляла или ругала коллег. Замечания были куда хуже, чем ругань и скандалы. Она говорила с нарушившим правила, как с ребенком, тут же обнадеживая, что не все потеряно и подсказывая, как можно исправить ту или иную оплошность.

Она отличалась от всех нас особым даром тактильного анализа, позволяющего «почувствовать» больного. Мы все, как правило, врачи аналитического склада включали в процесс принятия решений прочитанное и увиденное, и поэтому удивлялись ее иногда очень неординарным решениям. Теперь такой подход к больным принято называть персонифицированным. Она без проблем входила в контакт с любым ребенком, дети получали исходящие от нее и ее рук покой и уверенность в помощи, которую они ждали. Ни одного конфликта с родителями! Именно она учила нас принципам правильного разговора с ними: никогда не говори в «лоб», сообщай только оптимистичную правду и всегда поддерживай в них надежду на исцеление.

В Морозовской больнице ее помнят и чтят до сих пор как диагноста, потому что помимо личных качеств она имела фундаментальную педиатрическую подготовку после 8 лет работы участковым педиатром, клинической ординатуры в Морозовской больнице, с последующей работой педиатром в хирургических клиниках и заведующей терапевтическим отделением в крупнейшей детской больнице СССР. В сложных случаях собирався консилиум выдающихся профессоров, обсуждающих патогенез патологии, и всег-

да в разгаре споров звучало предложение — нужно позвать Л.А. Махонову, она разберется. Академик Л.О. Бадалян в шутку, но за этим стояло признание, называл ее лучшим врачом Москвы и Московской области.

Лидия Алексеевна, работая заведующей терапевтическим отделением и столкнувшись с онкологическими больными, которые в то время госпитализировались именно туда, пошла учиться к академику Иосифу Абрамовичу Кассирскому. Он многому научил Лидию Алексеевну и прежде всего работе с микроскопом, которым она владела до конца жизни. Клетки крови и костного мозга, как и дети, были ей подвластны. Под руководством И.А. Кассирского в 1963 г. она защитила первую в России диссертацию по острому лимфобластному лейкозу, показав, что с помощью преднизолона, аметоптерина и циклофосфана можно достичь ремиссии острого лейкоза. Через год после защиты, в 1964 г., терапевтическое отделение, которое она возглавляла, было переименовано в гематологическое. И это было только начало.

Команда кафедры факультетской педиатрии 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова в составе доцента Н.С. Кисляк, врачей Е.А. Морозовой, А.А. Мазо и старшей медсестры З.Л. Шикановой во главе с Л.А. Махоновой совершила революцию в Морозовской больнице. Лечение детей с гемобластомами было поставлено на поток. Рядом были хирурги, организовавшие за 2 года до этого отделение онкологии, руководителем которого был Л.А. Дурнов, а врачи — Д.Д. Лебедев, А.Ф. Бухны и А.И. Салтанов — составили в последующем цвет советской и российской детской онкологии.

Лидия Алексеевна после защиты диссертации работала ассистентом, доцентом, профессором кафедры факультетской педиатрии 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова и все это время она вела научный студенческий кружок, где выросли все московские врачи-гематологи и онкологи. В 1986 г. по приглашению Н.Н. Блохина она перешла на работу в Онкоцентр РАМН, где в его составе вместе с Л.А. Дурновым организовала НИИ детской онкологии и гематологии.



Слева направо: член-корреспондент РАМН Н.С. Кисляк, Заслуженный врач Российской Федерации Л.А. Махонова, академик РАМН Л.А. Дурнов

Особую роль в ее профессиональной жизни сыграли Наталья Сергеевна Кисляк, под руководством которой она проработала 18 лет, и Лев Абрамович Дурнов — под его руководством она трудилась 28 лет. Великая тройка эффективно взаимодействовала во благо детей, дружила и поддерживала друг друга до конца жизни.

Нам, последователям великой тройки, спустя почти 60 лет после их старта предстоит продолжить дело учителей. Сегодня страна вышла на уровень выживаемости (безрецидивное течение заболевания > 5 лет после окончания лечения) более 80 % детей больных онкологией. При поддержке Лидии Алексеевны мы провели окончательное выделение детской онкологии и гематологии из взрослой сети, разработали Паспорт специалиста — детского онколога-гематолога и ФГОС по этой специальности, регламентирующий 3-летнюю постдипломную подготовку новых специалистов. 05.02.2020 г. был подписан приказ Минздрава России № 55н «Порядок оказания медицинской помощи детям по профилю «детская онкология и гематология», который определил развитие специализированной помощи детям на ближайшие годы. Эффективная работа и будущие успехи в области детской онкологии всегда будут связаны с истоком, каким для нас навсегда останется Лидия Алексеевна Махонова.

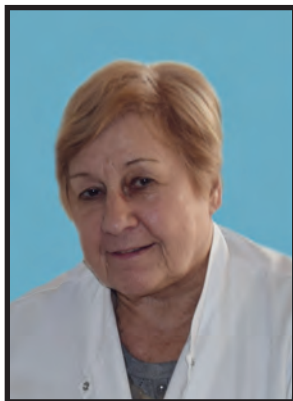
А.Г. Румянцев,
академик РАН, главный внештатный детский специалист
онколог-гематолог Минздрава России (1978–2021 гг.)

Памяти Светланы Александровны Маяковой

В январе 2021 г. на 80-м году жизни не стало доктора медицинских наук, профессора Светланы Александровны Маяковой.

Светлана Александровна родилась в Москве 7 февраля 1941 г. В 1958 г. окончила среднюю школу с золотой медалью, после чего с 1958 по 1964 г. училась на педиатрическом факультете 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова. Со студенческой скамьи ее интересовали вопросы детской гематологии. В 1966 г. она окончила ординатуру, а в 1968 г. — досрочно аспирантуру на кафедре факультетской педиатрии 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова, успешно защитив кандидатскую диссертацию на тему: «Некоторые методы иммунотерапии острого лейкоза у детей». До 1976 г. ее профессиональная деятельность была тесно связана с кафедрой факультетской педиатрии и Морозовской детской клинической больницей (ДКБ № 1), где она прошла путь от младшего научного сотрудника лаборатории детской гематологии кафедры факультетской педиатрии до ассистента кафедры. Светлана Александровна обучалась у таких видных отечественных гематологов, как Иосиф Абрамович Кассирский и Андрей Иванович Воробьев, и закономерно перешла на работу в открывшееся в 1976 г. отделение детской гематологии отдела опухолей у детей Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР старшим научным сотрудником, став соратником и первым помощником одного из основателей детской онкогематологии — заведующей отделением гематологии Лидии Алексеевны Махоновой. Основным научным направлением С.А. Маяковой была лейкозология детского возраста. С 1976 по 2018 г. она работала старшим, а затем ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В 1987 г. защитила докторскую диссертацию на тему: «Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей». Возглавляла отделение химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии с 2000 по 2003 г.

При непосредственном участии С.А. Маяковой разрабатывались многие фундаментальные и клинические аспекты диагностики и терапии лейкозов у детей. За более чем 40-летний период работы Светлана Александровна была ответственным исполнителем 25 научных тем в рамках межведомственных программ, всесоюзной научно-технической программы, программ Минпромнауки, Государственного



комитета Совета Министров СССР по науке и технике. В 1990-е годы С.А. Маякова была ответственным исполнителем научного направления федеральной программы «Дети Чернобыля». Многие из того, чем занималась Светлана Александровна в своей научной деятельности, осуществлялось в нашей стране и в мире впервые. Это прежде всего касалось применения иммунокоррекции препаратами тактивина, человеческого лейкоцитарного интерферона в программном лечении острых лейкозов, разработки ранней и поздней интенсификации программ лечения острого лимфобластного лейкоза повышенными дозами L-аспарагиназы, цитозара, метотрексата, разработки прогноза острого лимфобластного лейкоза с помощью математических методов исследования, прогностического значения диагностики иммунологических подвариантов острых лейкозов с помощью определения дифференцировочных антигенов на лейкозных клетках и цитогенетических характеристик. Результаты этих исследований вошли в основу монографий, методических руководств и рекомендаций. Среди наиболее значимых монографий — «Лейкозы у детей», «Лимфомы у детей», «Детская онкология. Национальное руководство». С.А. Маякова — автор более 310 научных работ, выступала с научными докладами на международных, всесоюзных и всероссийских съездах, конференциях и симпозиумах. Она была членом Международного общества детских онкологов, Международного общества гематологов (европейского и африканского отделений), академиком Международной академии информатизации, членом кандидатского ученого совета в НМИЦ им. Н.Н. Блохина, ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии.

За годы работы Светлана Александровна передавала клинический и научный опыт, воспитав целую плеяду талантливых врачей-детских онкологов/гематологов, которые в настоящее время возглавляют детские онкогематологические отделения по всей России. Под руководством С.А. Маяковой были защищены 10 диссертаций.

Образ Светланы Александровны ассоциируется со светлым, доброжелательным, отзывчивым, целеустремленным человеком, высочайшим профессионалом в трудном деле лечения онкогематологических больных.

Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выражает глубокие соболезнования родным, близким, ученикам и всем, кто знал С.А. Маякову.

Продолжение программы научно-образовательных семинаров «Дальние регионы»

В 2021 г. НОДГО совместно с РОДО и ведущими клиниками детской онкологии и гематологии продолжает активно работать над реализацией программы «Дальние регионы» и планирует провести 4 семинара для специалистов Приволжского (г. Казань, март), Северо-Кавказского (г. Махачкала, май), Сибирского (г. Красноярск, июнь) и Уральского (г. Екатеринбу-

бург, сентябрь) федеральных округов. Планируется обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания опорных центров. Традиционно программа будет включать образовательную и практическую части.

Конференция «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»

18–20 февраля 2021 г. успешно прошла VII общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», в рамках которой состоялась сессия по детской онкологии-

гематологии «Злокачественные новообразования у детей: что сегодня в наших силах», организованная НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

XXIII Конгресс педиатров России

5–7 марта 2021 г. состоялся XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I конференцией по социальной педиатрии. Соорганизаторами мероприятия стали НОДГО и РОДО. В рамках Конгресса тра-

диционно состоялись сессии по детской онкологии и гематологии, на которых свои доклады представили специалисты из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

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 являлись ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Текст рисунка по возможности должен быть переведен на английский язык;
- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. По возможности следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;
- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;
- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;
- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;
- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

• по новым правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. 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 detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.

Беззаботная жизнь под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана¹:

- при гемофилии А с ингибитором к фактору VIII и тяжелой гемофилии А без ингибитора
- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ В РЕЖИМЕ¹:

- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю • 3 мг/кг 1 раз в две недели • 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®. Торговое наименование: Гемлибра®. Международное непатентованное наименование: Эмизизумаб. Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. **Показания к применению:** В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с: гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII; тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII <1%) без ингибиторов фактора VIII. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эмизизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью:** Нарушение функции почек и печени тяжелой степени. **Способ применения и дозы:** Терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами на шунтирующем механизме действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Профилактику фактором VIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра®. **Рекомендуемый режим дозирования:** Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем препарат вводят в поддерживающей дозе: 1,5 мг/кг один раз в неделю, или 3 мг/кг один раз в две недели, или 6 мг/кг один раз в четыре недели. Поддерживающую дозу следует выбирать на основании предпочтений врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения приверженности выбранному режиму терапии. **Побочное действие:** очень частые (≥10%): головная боль, артралгия, реакции в месте введения; частые (≥1% и <10%): диарея, миалгия, пирексия; нечастые (≥0.1% и <1%): тромбоз кавернозного синуса, тромботическая микроангиопатия, тромбоз поверхностных вен, некроз кожи. Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра®, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбоз поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Реакции в месте введения: В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), боль в месте введения (4%) и зуд в месте введения (3%). **Особые указания:** Тромботическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинного комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и акПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов

шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®»). Тромбоз/тромбозия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинного комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромботических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены акПК. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и акПК, следует наблюдать на предмет развития тромбоз/тромбозии. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромботическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромботического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия. **Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®.** Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Препарат Гемлибра® повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра®, длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применения акПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показано применение акПК, начальная доза акПК не должна превышать 50 Ед/кг. Если кровотечение не удается остановить с помощью начальной дозы акПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы акПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а общая доза акПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии акПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбоз/тромбозии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®. Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия как минимум в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра®. **Петензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:** 107031, Россия, г. Москва, Трубиня площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-005110. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Гемлибра® от 02.06.2020.**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®, РУ ЛП-005110-11. 02.06.2020.

Пациент с фебрильной нейтропенией
и риском системной грибковой инфекции?

Амбизом®
амфотерицин В липосомальный



Сила, заключенная в липосомы

Амбизом® – противогрибковый препарат выбора для иммунокомпрометированных пациентов^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Амбизом® ЛП-003614
2. Ullmann et al. Clin Micro Inf. 2012;18 (Supp 7):53-67; <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12041>

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Амбизом® (Полная информация о препарате и безопасности его применения содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®). **Регистрационный номер:** ЛП-003614. **Торговое наименование:** Амбизом®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** амфотерицин В липосомальный. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Амбизом® показан к применению у взрослых и детей от 1 месяца до 18 лет по следующим показаниям: Системные грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами возбудителей, такие как криптококкоз, североамериканский бластомикоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикозы, а также некоторые случаи американского лейшманиоза кожи и слизистых; Эмпирическая терапия у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата; Лечение висцерального лейшманиоза. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Амбизом® содержит соевое масло. Не следует применять данный препарат при наличии у пациента аллергии на арахис или сою. Детский возраст до 1 месяца. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов с сахарным диабетом; У пациентов на фоне трансфузии лейкоцитов или вскоре после ее проведения; У пациентов, одновременно принимающих препараты, обладающие нефротоксическим действием; У пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут снижать уровень калия; У пациентов, принимающих другие противогрибковые препараты; При беременности и в период грудного вскармливания; у пациентов с нарушением функции почек. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Беременность. Препарат Амбизом® следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза превышает потенциальные риски для матери и плода. Период грудного вскармливания. Решение о грудном вскармливании во время применения препарата Амбизом® следует принимать с учетом потенциального риска для ребенка, а также преимуществ грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Только для внутривенной инфузии! Препарат Амбизом® необходимо вводить внутривенно капельно в течение 30–60 минут. Рекомендуемая концентрация для внутривенной инфузии составляет от 0,20 мг/мл до 2,00 мг/мл амфотерицина В в форме препарата Амбизом®. **Дозы. Взрослые пациенты.** Дозы препарата Амбизом® подбирают индивидуально в зависимости от конкретных особенностей каждого пациента. При системных грибковых инфекциях, обусловленных чувствительными видами возбудителей, таких как криптококкоз, североамериканский бластомикоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, а также в некоторых случаях американского лейшманиоза кожи и слизистых, лечение обычно начинают с суточной дозы из расчета 1,0 мг/кг массы тела, которую, при необходимости, постепенно повышают до 3,0 мг/кг. Стандартная поддерживающая доза препарата Амбизом® составляет 1,0–3,0 г в течение 3–4 недель. Мукоромикоз: Начинают терапию с дозы 5 мг/кг ежедневно. Продолжительность лечения определяется индивидуально. Эмпирическую терапию у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата, следует начинать с дозы препарата Амбизом® 1,0 мг/кг/сутки; при необходимости доза препарата может быть повышена до 3,0 мг/кг/сутки. Для лечения висцерального лейшманиоза применяется доза 1,0–1,5 мг/кг/сутки в течение 21 дня или доза 3,0 мг/кг/сутки в течение 10 дней. Для лечения пациентов с нарушением иммунитета (например, ВИЧ-положительных) можно применять дозу 1,0–1,5 мг/кг/сутки в течение 21 дня. **Применение в педиатрии.** Дозу препарата следует рассчитывать так же, как и для взрослых, на килограмм массы тела. Пациенты пожилого возраста. Изменение дозы или частоты дозирования не требуется. **Нарушение функций почек.** В клинических исследованиях препарат Амбизом® вводили пациентам с уже имеющимся нарушением функций почек в дозах 1,0–5,0 мг/кг/сутки; изменение дозы или частоты введения не требовалось. **Нарушение функции печени.** Нет данных, позволяющих рекомендовать дозу для пациентов с нарушением функции печени. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Описание отдельных нежелательных реакций. Реакции, связанные с инфузией препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями, ожидаемыми во время введения препарата Амбизом®, являются лихорадка и озноб/дрожь. Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей. У большинства пациентов, получавших внутривенно обычную форму амфотерицина В, отмечалось нефротоксическое действие препарата различной степени выраженности. Нефротоксическое действие препарата Амбизом® (увеличение концентрации креатинина сыворотки более чем в 2,0 раза относительно исходного показателя) зарегистрировано примерно в 2 раза реже, чем на фоне применения обычной формы амфотерицина В или липидного комплекса амфотерицина В. Влияние на результаты исследования концентрации фосфора. Ложноположительные результаты исследования концентрации фосфора в сыворотке крови при анализе образцов пациентов, получающих препарат Амбизом®, с использованием количественного анализа PНОsm (например, используемого в анализаторах Beckman Coulter, включая Synchro LX20), **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Специальных исследований взаимодействия с препаратом Амбизом® не проводили. Однако известно, что указанные ниже препараты взаимодействуют с амфотерицином В и могут взаимодействовать с препаратом Амбизом®. Лекарственные препараты с известной нефротоксичностью: одновременное применение препарата Амбизом® с другими нефротоксичными средствами (например, циклоспорином, аминогликозидами и пентамидином) может повысить риск проявления лекарственной нефротоксичности у некоторых пациентов. Глюкокортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) и диуретики: одновременное применение кортикостероидов, АКТГ и диуретиков (петлевых и тиазидных) может усилить выраженность гипокалиемии. Гликозиды наперстянки: индуцированная препаратом Амбизом® гипокалиемия может усиливать токсичность наперстянки. Миорелаксанты: индуцированная препаратом Амбизом® гипокалиемия может усиливать курареподобный эффект миорелаксантов (например, тубокурарина). **Противогрибковые средства:** одновременное применение с флуцитозином может повышать токсичность флуцитозина путем возможного усиления его захвата клетками и (или) нарушения его экскреции почками. **Противопопуховые средства:** одновременное применение противоопухолевых средств может повышать риск проявления нефротоксичности, развития бронхоспазма и артериальной гипотензии. **Переливания лейкоцитарной массы:** случаи проявления острой легочной токсичности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксихолата), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Дозирование препарата Амбизом® строго специфично и не может применяться к другим препаратам амфотерицина В. **Анафилактические и анафилактикоидные реакции.** Сообщалось об анафилактических и анафилактикоидных реакциях во время инфузии препарата Амбизом®. В случае развития тяжелой анафилактической/анафилактикоидной реакции инфузию следует немедленно прервать без возможности дальнейшего применения препарата Амбизом® у данного пациента. **Реакции, связанные с инфузией препарата.** Другие тяжелые связанные с инфузией реакции могут развиваться во время введения препаратов, содержащих амфотерицин В, включая препарат Амбизом®. **Реакции со стороны почек и мочевыводящих путей.** Было показано, что препарат Амбизом® является значительно менее токсичным, чем обычная лекарственная форма амфотерицина В, особенно, в проявлении нефротоксичности. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Случаи проявления острой легочной недостаточности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксихолата), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. Пациенты с сахарным диабетом. Необходимо иметь в виду, что каждый флакон препарата Амбизом® содержит приблизительно 900 мг сахара. Пациенты, которым требуется проведение процедуры гемодиализа. Изменение дозы препарата Амбизом® не требуется, тем не менее, во время процедуры следует избегать его введения. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.** Некоторые из нежелательных эффектов препарата Амбизом® могут оказывать влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий, 50 мг. 50 мг действующего вещества во флаконах прозрачного бесцветного стекла типа I (емкостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками, с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Flip-off». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мкг) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»: 50 мг действующего вещества во флаконах прозрачного бесцветного стекла типа I (емкостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками, с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Flip-off». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мкг) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускают по рецепту. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ,** Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания Gilead Sciences International Ltd., UK Flowers Building, Grant Park, Abingdon, Cambridge, CB21 6ET, UK **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Выпускающий контроль качества:** Гилеад Сайенсиз Айрленд Юси, Ирландия Gilead Sciences Ireland UC, Ireland IDA Business and Technology Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Ireland. **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:** ООО «Гилеад Сайенсиз Раша», Россия 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 9 Тел.: +7 (495) 139 95 00 E-mail: drugsafety.russia@gilead.com При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства». **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества и организация, принимающая претензии потребителей:** ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Аргентаная, д. 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru

Данный материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.



ООО «Гилеад Сайенсиз Раша», Россия,
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 9 Тел.: +7 (495) 139 95 00,
E-mail: drugsafety.russia@gilead.com
RU-ANF-2020-10-0002