

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 8
Vol. 8
№ 2
2021
Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Новости нашего сообщества
News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists



ИРВИН 20 лет успеха

ВСЕГДА БЫТЬ ТАМ, ГДЕ ЭТО НЕОБХОДИМО

**ПОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ,
ОБОРУДОВАНИЯ И
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

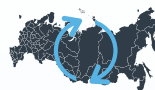
ПО ВСЕЙ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ



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 кв. 2021 г.

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, 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. № 2. 1—160.

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 8
№ 2
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)», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда 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)

Зубаровская Людмила Степановна, д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 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 Понтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

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

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

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.



NSPHO

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal

Russian Journal of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

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

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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 Novolensnaya St., Moscow, Russia, 127055
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: info@nodgo.org

Publisher:
JSC "Graphica",
5 Novolensnaya 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. № 2. 1—160.

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

Vol. 8
№ 2
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), Professor of the Department of Pediatrics, Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Children at Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts of the Ministry of Labor and Social Protection 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 Nicolay N., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Neonatology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Zubarovskaya Ludmila S., Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation at Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanashev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, 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)



Завицефта – препарат выбора для пациентов с тяжелой грамотрицательной инфекцией, когда выбор терапии может быть критичным¹



У взрослых и детей старше 3 месяцев:²

- осложненные интраабдоминальные инфекции
- осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит
- нозокомиальная пневмония (включая НП_{ивл})
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

У взрослых:

- бактериемия, которая возникает или предположительно связана с:
 - осложненной интраабдоминальной инфекцией
 - осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
 - с госпитальной пневмонией (включая НП_{ивл}).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®

МНН: цефтазидим+авибактам.

Фармакологические свойства: авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактаманной структуры. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по Ambler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), КРС и ОХА-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Цефтазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефтазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСВ), что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий.

Показания к применению: Лечение следующих инфекций у взрослых пациентов, подростков и детей (от 3-х месяцев и старше):

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких. Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспорином.

• Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактаманную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).

• Детский возраст до 3 мес (эффективность и безопасность не установлены).

• Детский возраст до 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина <16 мл/мин/1.73 м².

*Расчитано по усовершенствованной формуле Шарца.

С осторожностью: пациенты с нежелательными реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактаманную структуру; пациенты с нарушением функции почек; пациенты детского возраста старше 3 мес.

Способ применения и дозы:

Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин: Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов.

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции – 5-14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5-10 суток;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7-14 суток;
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1.73 м²: Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента (см. таблицу 2 полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®). Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение.

Применение у особых групп пациентов: Требуется коррекция дозы у взрослых пациентов с оцениваемым КК ≤ 50 мл/мин и у пациентов детского возраста старше 3 мес с оцениваемым клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин/1.73 м² согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости), эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, миоплазменная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.

Передозировка: Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому. Концентрацию цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек.

Особые указания: как и при применении всех бета-лактамов антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-004289 от 15.05.2017.



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

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. По данным <https://grls.rosminzdrav.ru> от 13.01.2020. 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.

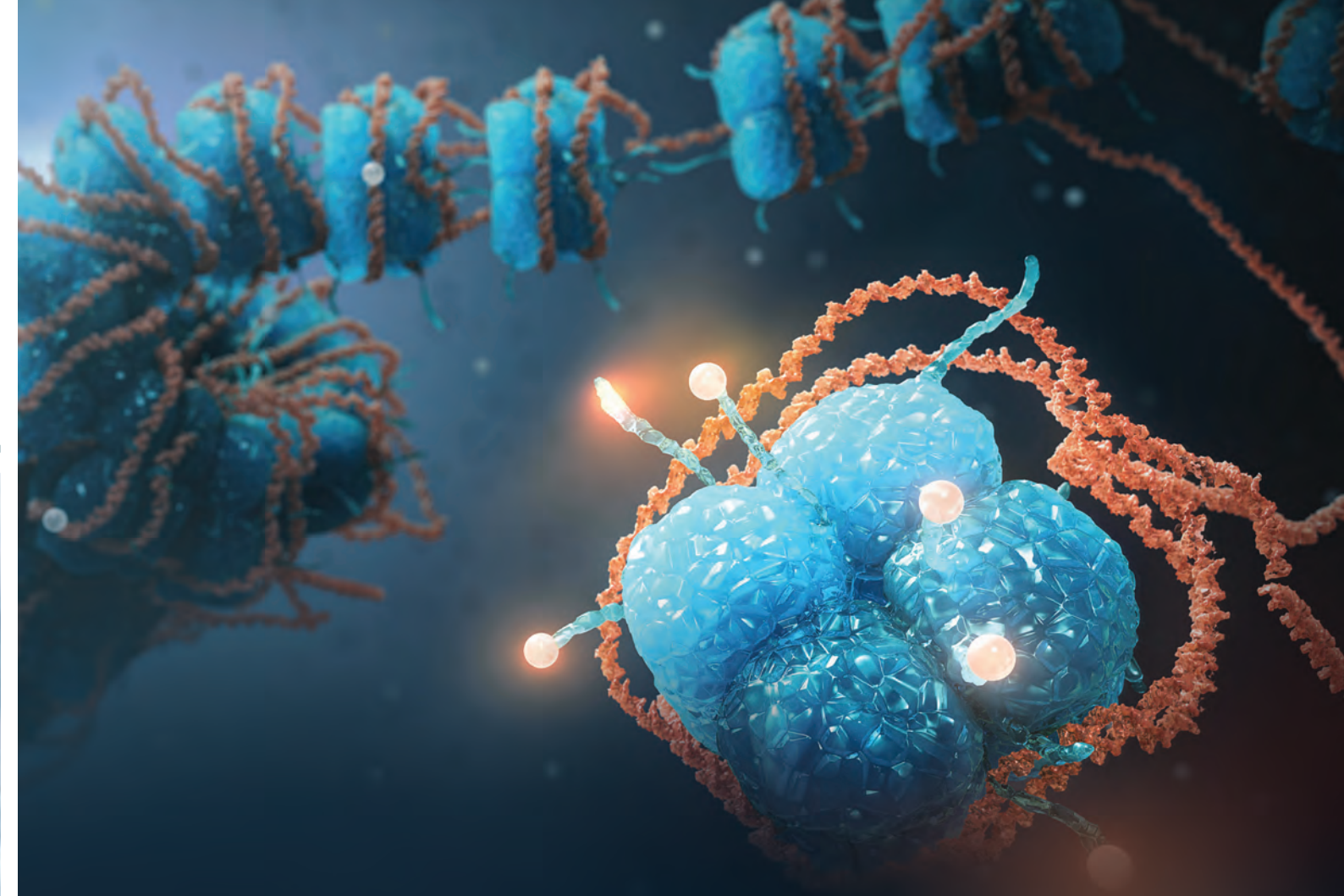
© 2020 «Сведиш Орфан Биовитрум АБ»
— все права принадлежат их законным владельцам.



000 «Сведиш Орфан Биовитрум»
Юридический адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр. 1
Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483
Тел. +7(495)785 37 79; Факс: +7(495)788 11 30
pv.russia@sobi.com, www.sobi.com

YES YOU CAN





«АстраЗенека» является международной научно-ориентированной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, разработку и вывод на рынок рецептурных препаратов в различных терапевтических областях, в том числе онкологии.

Компания представлена более чем в 100 странах мира, а ее инновационные препараты используют миллионы пациентов.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс» располагается по адресу:
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., 30 этаж.
Бизнес-центр «ОКО». +7 (495) 799 56 99
www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-10240. Дата одобрения: 26.04.2021
Дата истечения: 25.04.2023.

AstraZeneca 

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Май 2021 г. стал одним из значимых месяцев для детской онкологии и гематологии в России 12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Потапенко, В.В. Байков, Э.Г. Бойченко, Д.В. Заславский, О.Л. Красногорская, Ю.А. Криволапов, Е.В. Лисукова, С.Я. Семинив, К.А. Скорюкова, А.А. Сыдилов, Т.Г. Кулибаба
Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей 13

Д.Ю. Юрченко, С.А. Кузнецов, Ю.Ю. Козель, Е.М. Франциянц, Г.А. Мкртчян, Е.Е. Пак, М.В. Старжецкая, А.И. Беспалова, О.П. Поповян, О.В. Козюк, В.В. Дмитриева
Опыт ведения больных саркомой Юинга детского и подросткового возраста в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России 26

А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, А.В. Пишонкин, Н.А. Карамян, Д.В. Фёдорова, С.А. Плясунова, П.А. Жарков
Мультимерный анализ фактора Виллебранда: новые диагностические возможности 35

А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, Н.Ю. Калинин, М.В. Рубанская, С.А. Сардалова, С.Р. Варфоломеева
Результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей 42

Т.Л. Ушакова, Е.А. Тузова, А.Д. Шутова, О.В. Горовцова, Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекяшев, В.Г. Поляков
Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва 50

Н.В. Сидорова, Е.Б. Мачнева, Т.Т. Валиев, И.О. Костарева, Т.З. Алиев, А.Ю. Елфимова, Ю.В. Лозован, Т.Ю. Павлова, Ю.С. Коркина, Т.В. Горбунова, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.Ю. Епифанова, К.И. Киргизов
Лечение тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, у детей со злокачественными новообразованиями кроветворной системы: опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 61

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Киселевский, И.В. Самойленко, О.В. Жаркова, Н.В. Зиганшина, А.А. Петкевич, С.М. Ситдикова, А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, М.М. Ефимова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева
Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 73

А.В. Ершов, Г.В. Демьянов, Д.А. Насруллаева, Е.Р. Радкевич, В.Т. Долгих, Н.В. Сидорова, Т.Т. Валиев, М.М. Ефимова, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов, М.В. Киселевский, З.Ш. Манасова
Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям 84

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.К. Носов, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.М. Сенчуров, Р.И. Хабарова, Е.А. Михайлова, Н.А. Щекутеев, К.М. Борокшинова, В.В. Гридасов, А.В. Хохлова
Лапароскопическая резекция почки у ребенка с односторонней опухолью Вильмса 96

Т.С. Бельшева, Я.В. Вишневская, А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, С.Н. Михайлова, В.Г. Поляков
Случай ложноположительной диагностики меланомы кожи у ребенка 103

СОДЕРЖАНИЕ

*Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, Н.Ю. Епифанова, С.С. Бабеян, Е.В. Захарова,
Т.С. Бельшева, Е.Г. Громова, К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева*
Проблема полирезистентной микрофлоры в лечении лимфом у детей 108

*Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Швецов, А.Н. Зайцева, А.А. Трушин, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян,
А.Н. Ананьев, А.А. Захаренко, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская*
Радикальная резекция опухоли с пластикой сосуда ксеноперикардом
как часть комплексной терапии у пациента со вторым рецидивом нефробластомы.
Описание клинического случая и обзор литературы 117

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции 123

Поздние эффекты со стороны репродуктивной системы 124

НАША ИСТОРИЯ

А.Г. Румянцев
Основные достижения в развитии детской онкологии, гематологии и иммунологии
в Российской Федерации, реализованные сотрудниками
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 1991–2021 гг. 131

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам назначения
фактора свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения
(МНН – эфморектоког альфа) пациентам с гемофилией А 142

Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики
и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами 144

Резолюция I Школы по диагностике и лечению детей с опухолями почек 153

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Начата работа по созданию единых клинических рекомендаций по лечению
инфантильных (младенческих) гемангиом у детей в России 155

Краткая информация по инфантильным гемангиомам 156

АНОНСЫ

XV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой
«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» 158

II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития
детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» 158

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

I Школа по диагностике и лечению опухолей почек у детей 159

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы» 159

Круглый стол «Лекарственное обеспечение системной терапии инфантильных
гемангиом в Российской Федерации. Задачи, пути решения» 159

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 160

CONTENTS

FROM EDITION

- May 2021 has become one of the most significant months
for pediatric oncology and hematology in Russia 12

ORIGINAL STUDIES

- V.G. Potapenko, V.V. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, O.L. Krasnogorskaya, Yu.A. Krivolapov, E.V. Lisukova, S.Ya. Seminiv, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov, T.G. Kulibaba*
The clinical course of cutaneous mastocytosis in a prospective group of 163 children according to electronic parent survey 13
- D.Yu. Yurchenko, S.A. Kuznetsov, Yu.Yu. Kozel, E.M. Frantsiyants, G.A. Mkrtchyan, E.Ye. Pak, M.V. Starzhetskaya, A.I. Bepalova, O.P. Popovyan, O.V. Kozuk, V.V. Dmitrieva*
The experience of managing children and adolescents with Ewing's sarcoma in the Pediatric Oncology Department of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology", Ministry of Health of Russia 26
- A.V. Poletaev, E.A. Seregina, A.V. Pshonkin, N.A. Karamyan, D.V. Fedorova, S.A. Plyasunova, P.A. Zharkov*
Von Willebrand factor multimeric assay: novel diagnostics capabilities 35
- A.S. Temniy, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, N.Yu. Kalinchenko, M.V. Rubanskaya, S.A. Sardalova, S.R. Varfolomeeva*
Results of surgical treatment of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children 42
- T.L. Ushakova, E.A. Tuzova, A.D. Shutova, O.V. Gorovtsova, T.G. Gasparyan, A.Kh. Bekyashev, V.G. Polyakov*
Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic nerve 50
- N.V. Sidorova, E.B. Machneva, T.T. Valiev, I.O. Kostareva, T.Z. Aliev, A.Yu. Elfimova, Yu.V. Lozovan, T.Yu. Pavlova, Yu.S. Korkina, T.V. Gorbunova, Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova, N.Yu. Epifanova, K.I. Kirgizov*
Treatment of severe infectious complications caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children with malignant neoplasms of the hematopoietic system: experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 61

LITERATURE REVIEWS

- M.V. Kiselevsky, I.V. Samoylenko, O.V. Zharkova, N.V. Ziganshina, A.A. Petkevich, S.M. Sitdikova, A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, M.M. Efimova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*
Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors 73
- A.V. Ershov, G.V. Demyanov, D.A. Nasrullaeva, E.R. Radkevich, V.T. Dolgikh, N.V. Sidorova, T.T. Valiev, M.M. Efimova, E.B. Machneva, K.I. Kirgizov, M.V. Kiselevsky, Z.Sh. Manasova*
The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors 84

CLINICAL CASES

- A.K. Nosov, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.M. Senchurov, R.I. Khabarova, E.A. Mikhailova, N.A. Shchekuteev, K.M. Borokshinova, V.V. Gridasov, A.V. Khokhlova*
Laparoscopic kidney resection in a child with unilateral Wilms tumor 96
- T.S. Belysheva, Ya.V. Vishnevskaya, A.S. Volkova, T.T. Valiev, S.N. Mikhailova, V.G. Polyakov*
A case of false-positive diagnosis of skin melanoma in a child 103

CONTENTS

T.T. Valiev, N.V. Matinyan, N.Yu. Epifanova, S.S. Babelyan, E.V. Zakharova, T.S. Belysheva, E.G. Gromova, K.I. Kirgizov, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva
A problem of multi-drug resistant infectious in pediatric lymphoma treatment 108

N.N. Gurgenidze, A.N. Shvetsov, A.N. Zaytseva, A.A. Trushin, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, A.N. Ananyev, A.A. Zakharenko, Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya
A radical tumor resection and vascular plastic with xenopericardium as part of complex therapy in a patient with second relapse of nephroblastoma. Case report and literature review 117

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition 123

Late effects on the reproductive system 124

OUR HISTORY

A.G. Rumyantsev
The main achievements in the development of pediatric oncology, hematology and immunology in the Russian Federation, implemented by the employees of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia in 1991–2021 131

RESOLUTIONS

Resolution of the Expert council on current issues of prescribing clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa) in patients with hemophilia A 142

Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas 144

Resolution of the I School for the Diagnosis and Treatment of Children with Kidney Tumors 153

PRESS RELEASE

Work has begun on the creation of unified clinical guidelines for the treatment of infantile (infant) hemangiomas in children in Russia 155

Brief information on infantile hemangiomas 156

ANNOUNCEMENTS

XV International Symposium “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cell Therapy”, dedicated to the memory of R.M. Gorbacheva 158

II Joint Congress of NSPHO and RSPO “Actual Problems and Prospects for the Development of Pediatric Oncology and Hematology in the Russian Federation – 2021” 158

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

I School of Diagnosis and Treatment of Kidney Tumors in Children 159

Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” 159

Round table “Drug supply for systemic therapy of infantile hemangiomas in the Russian Federation. Tasks, ways of solving” 159

INFORMATION FOR AUTHORS 160

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Май 2021 г. стал для детской онкологии и гематологии в России одним из значимых месяцев — состоялись сразу 2 знаменательных события в жизни нашего сообщества. Это I Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (прошла 13–15 мая) и Российский конгресс «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике» (27–29 мая).

Российский конгресс «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике» собрал в качестве выступающих и слушателей ведущих специалистов России, и был посвящен подведению итогов работы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Особо стоит отметить, что в рамках Конгресса было обсуждено множество тем, а программа сочетала в себе практические и фундаментальные сообщения. А в рубрике журнала «Наша история» президент Центра и НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев представил свой взгляд на 30-летний юбилей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с позиции достигнутых научных успехов.



Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек объединила ведущих российских и международных экспертов и поставила перед сообществом ряд важных вопросов, прежде всего в организации медицинской помощи детям с этой группой заболеваний (подробнее об этом читайте в Резолюции Школы на страницах этого номера). Необходимо отметить, что мероприятие сплотило специалистов не только в области детской онкологии и гематологии (детские онкологи и онкохирурги, патологи, генетики), но и «взрослых» и «детских» врачей в целом. В рамках Школы состоялось

обсуждение того, как методы онкохирургии новообразований почек у пациентов старшего возраста могут обогатить детскую онкологию и как системный подход в лечении у детей может помочь пациентам старше 18 лет. Особо стоит отметить «День живой хирургии», когда были продемонстрированы уникальные операции, в том числе с использованием роботической техники (оперировал член-корреспондент РАН В.Б. Матвеев).

*С уважением,
редакция РЖДГО*

Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей

В.Г. Потапенко¹, В.В. Байков², Э.Г. Бойченко³, Д.В. Заславский⁴, О.Л. Красногорская⁴,
Ю.А. Криволапов⁵, Е.В. Лисукова², С.Я. Семинив⁶, К.А. Скорюкова¹, А.А. Сыдинов⁷, Т.Г. Кулибаба⁸

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3;

²Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; ³СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14, лит. А;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁷Ташкентский государственный стоматологический институт; Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Махтумкули, 103; ⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактные данные: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Введение. Мастоцитоз — заболевание с разнообразными вариантами течения, характеризующееся клональной пролиферацией тучных клеток. Описание симптомов, терапии и прогноза в больших группах пациентов актуально в связи с редкостью заболевания.

Цель исследования — охарактеризовать половую и возрастную структуру, симптомы, терапию и прогноз мастоцитоза в группе детей на основании данных, полученных с помощью анкетирования родителей.

Методы. Проанализированы сведения о пациентах детского возраста с мастоцитозом, чьи родители обратились за консультацией к гематологу через социальную сеть «ВКонтакте» в период с ноября 2014 г. по август 2020 г. При первичном обращении выполнено анкетирование. Повторный опрос родителей проведен в период с мая по август 2020 г. Проанализированы возраст дебюта заболевания, семейный анамнез, симптомы, распространение сыпи, концентрация триптазы сыворотки крови, течение мастоцитоза и изменение симптомов после легкой естественной инсоляции.

Результаты. Изучены данные 163 детей, из них 86 (52,7 %) мальчиков и 77 (47,3 %) девочек. Медиана возраста — 6 (0,5–22) лет. Медиана наблюдения 61,5 (2–276) мес. Наиболее частым вариантом мастоцитоза была пигментная крапивница ($n = 129$; 79,1 %), мастоцитомы ($n = 18$; 11 %), у 15 (9,9 %) детей вариант неизвестен. Диагноз верифицирован на основании гистологического анализа кожи у 19 (11,6 %) пациентов. Жалобы были отмечены у 123 (75,4 %) детей. Чаще всего беспокоили реакция сыпи на раздражители ($n = 89$; 72,3 %) и зуд ($n = 78$; 63,4 %). Большинство больных принимали антигистаминные препараты ($n = 64$; 61 %) или кетотифен ($n = 22$; 21 %). Проведен повторный опрос родителей 139 (85,2 %) пациентов. У 4 (2,9 %) отмечено ухудшение состояния, у 42 (30,2 %) изменений не зарегистрировано, большая часть респондентов ($n = 93$; 66,9 %) отметила регресс жалоб.

Заключение. У большинства детей мастоцитоз дебютировал в течение первого года жизни. Наиболее частыми симптомами были зуд, реакция сыпи на различные триггеры. Терапия антигистаминными препаратами позволяла облегчить симптомы. Прогноз у большей части детей был благоприятным.

Ключевые слова: детский мастоцитоз, триптаза, антигистаминные средства, тучные клетки, симптом Унны–Дарье

Для цитирования: Потапенко В.Г., Байков В.В., Бойченко Э.Г., Заславский Д.В., Красногорская О.Л., Криволапов Ю.А., Лисукова Е.В., Семинив С.Я., Скорюкова К.А., Сыдинов А.А., Кулибаба Т.Г. Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):13–25.

The clinical course of cutaneous mastocytosis in a prospective group of 163 children according to electronic parent survey

V.G. Potapenko¹, V.V. Baykov², E.G. Boychenko³, D.V. Zaslavsky⁴, O.L. Krasnogorskaya⁴,
Yu.A. Krivolapov⁵, E.V. Lisukova², S.Ya. Seminiv⁶, K.A. Skoryukova¹, A.A. Sydikov⁷, T.G. Kulibaba⁸

¹Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Prosp. Dinamo, Saint-Petersburg, 197110 Russia; ²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint-Petersburg, 197022, Russia; ³Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies; let. A 14 Avangardnaya St., Saint-Petersburg, 198205, Russia; ⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; ⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ⁷Tashkent State Dental Institute; 103 Makhtumkuli St., Tashkent, Republic of Uzbekistan; ⁸Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, 199034, Russia

Introduction. Mastocytosis occurs due to clonal mast cells proliferation and may have different clinical course. As the disease only rarely occurs in pediatric population there are very few clinical observations describing its symptoms, prognosis and therapy response in pediatric cohorts.

Aim of the study – characterization of gender, symptoms, prognosis and therapy in children with mastocytosis using data obtained by electronic parent survey.

Methods. The study data was collected from November 2014 till August 2020 from parents referring for consultation of hematologist via “Vkontakte” social network. All parents completed two surveys. The first one was performed right after the referral, the second one was performed from May 2020 to August 2020. The data on age at symptoms onset, family history, symptoms, rash distribution, serum tryptase concentrations, sunlight sensitivity and clinical course was obtained and analyzed.

Results. The data on 163 children was obtained, 86 (52.7 %) of them were boys and 77 (47.3 %) were girls. The median age was 6 (0.5–22) years. At the end of survey the median observation time was 61.5 (2–276) months. The most common mastocytosis clinical variant was urticaria pigmentosa ($n = 129$; 79.1 %), mastocytoma in 18 (11 %) and in 15 (9.9 %) an unknown variant was observed. The diagnosis was based on skin biopsy in 19 patients (11.6 %). Characteristic symptoms were seen in 123 (75.4 %) children. The main complaints were skin reaction triggered by various factors ($n = 89$; 72.3 %) and itching ($n = 78$; 63.4 %). Most patients took antihistamines ($n = 64$; 61 %) and ketotifen ($n = 22$; 21 %). The second survey was conducted in 139 (85.2 %) pts. At the time of survey symptoms progression was seen in 4 (2.9 %) patients, while in 42 (30.2 %) cases stabilization, and in 93 (66.9 %) cases improvement were observed.

Conclusion. The symptoms onset mostly occurs in the first year of life. Most frequent symptoms are itching and rash in response to various triggers. Antihistamine drugs led to symptoms mitigation. The clinical course is benign in most children.

Key words: pediatric mastocytosis, tryptase, antihistamine drug, mast cells, Unna–Darier symptom

For citation: Potapenko V.G., Baykov V.V., Boychenko E.G., Zaslavsky D.V., Krasnogorskaya O.L., Krivolapov Yu.A., Lisukova E.V., Seminiv S.Ya., Skoryukova K.A., Sydikov A.A., Kulibaba T.G. The clinical course of cutaneous mastocytosis in a prospective group of 163 children according to electronic parent survey. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):13–25.

Информация об авторах

В.Г. Потапенко: к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ ГКБ № 31, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

В.В. Байков: д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, руководитель научно-клинического центра патоморфологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: baikov02@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Э.Г. Бойченко: д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением онкологии, гематологии и интенсивной химиотерапии ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: boychenko-elmira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2731-4531>

Д.В. Заславский: д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, e-mail: venerology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>

О.Л. Красногорская: к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины СПбГПМУ, e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>

Ю.А. Криволапов: д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: krivolapov.yuri@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Е.В. Лисукова: к.м.н., врач-дерматолог НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: igor_lisukov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8961-0931>

С.Я. Сименив: старший преподаватель кафедры промышленной фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: sergey.simeniv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2867-2840>

К.А. Скорюкова: врач-гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ ГКБ № 31, e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4329-5622>

А.А. Сыдилов: д.м.н., доцент, заведующий кафедрой предметов терапевтического направления № 4 ТашГСИ, e-mail: medik-85@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>

Т.Г. Кулибаба: к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии СПбГУ, e-mail: tatak9@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>

Information about the authors

V.G. Potapenko: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncohematology and Chemotherapy of Saint-Petersburg Municipal Clinical Hospital No. 31, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

V.V. Baykov: Dr. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathology, Head of the Research and Clinical Center of Pathology at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; e-mail: baikov02@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

E.G. Boychenko: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of Department of Oncology, Hematology and Intensive Chemotherapy at Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, e-mail: boychenko-elmira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2731-4531>

D.V. Zaslavsky: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: venerology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5936-6232
O.L. Krasnogorskaya: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6256-0669
Yu.A. Krivolapov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Molecular Morphology at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, e-mail: krivolapov.yuri@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9872-0326
E.V. Lisukova: Cand. of Sci. (Med.), Dermatologist Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; e-mail: Igor_lisukov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8691-0931
S.Ya. Simeniv: Senior Lecturer of the Department of Industrial Pharmacy I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: sergey.simeniv@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2867-2840
K.A. Skoryukova: Hematologist Department of Oncohematology and Chemotherapy of Saint-Petersburg Municipal Clinical Hospital No. 31, e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4329-5622
A.A. Sydikov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Subjects Therapeutic Direction No. 4 at Tashkent State Dental Institute, e-mail: medik-85@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-0909-7588
T.G. Kulibaba: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy at Saint-Petersburg State University, e-mail: tatak9@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-83499964

Вклад авторов

V.G. Potapenko: концепция и дизайн статьи, предоставление материалов исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание рукописи, составление резюме
V.B. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov: предоставление материалов исследования
E.G. Boychenko, K.A. Skoryukova: сбор данных
V.B. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, O.L. Krasnogorskaya, Yu.A. Krivolapov, E.V. Lisukova, S.Ya. Semenov, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov, T.G. Kulibaba: анализ и интерпретация данных, написание рукописи

Authors' contributions

V.G. Potapenko: concept and design of the article, provision of research materials, data collection, analysis and interpretation of data, writing the text of article, composing a resume
V.V. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov: provision of research materials
E.G. Boychenko, K.A. Skoryukova: data collection
V.V. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, O.L. Krasnogorskaya, Yu.A. Krivolapov, E.V. Lisukova, S.Ya. Semenov, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov, T.G. Kulibaba: analysis and interpretation of data, writing the text of article

Выражение признательности

Авторы признательны всем детям и родителям, принявшим участие в исследовании.

Acknowledgement

Authors are grateful for all children and parents who participated in the trial.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding

Конфликт интересов.

V.G. Potapenko: чтение лекций, поддержанных Sanofi, P-Фарм, Roche. Участие в экспертном совете, поддержанном Novartis.
V.B. Baykov: чтение лекций, поддержанных Amgen, FarmaMondo, Novartis, Roche. Участие в экспертном совете, поддержанном Novartis.
D.V. Zaslavsky: чтение лекций, поддержанных Bayer, Leo Pharma, La Roshe-Posay, Sandoz, Galderma, Eucerin, Фармтек, Вертекс. Участие в клинических исследованиях Novartis, Galderma, Pfizer, Селджен, Биокад.

Conflict of interest.

V.G. Potapenko: giving lectures supported by Sanofi, R-Farm, Roche. Participation in expert board supported by Novartis.
V.V. Baykov: giving lectures supported by Amgen, FarmaMondo, Novartis, Roche. Participation in expert board supported by Novartis.
D.V. Zaslavsky: giving lectures supported by Bayer, Leo Pharma, La Roshe-Posay, Sandoz, Galderma, Eucerin, Farmtek, Verteks. Participation in clinical trials: Novartis, Galderma, Pfizer, Celgen, Biokad.

Введение

Мастоцитоз — клональное заболевание тучных клеток (ТК) с разнообразными вариантами течения. Впервые мастоцитоз в виде хронической крапивницы с сохраняющейся пигментацией был описан в 1869 г. E. Nettleship и W. Тау у девочки 2 лет [1]. Название «пигментная крапивница» было предложено в 1878 г. A. Sangster. В 1887 г. был выявлен избыток ТК в кожных биоптатах дерматологом P. Unna [1]. Термин «мастоцитоз», который в основном и применяется в настоящее время, предложил в 1936 г. A. Sezary [1]. Частота встречаемости мастоцитоза достигает 1 на 10 000 населения [2]. У взрослых заболевание чаще всего протекает длительно и доброкачественно, а у детей, как правило, регрессирует в течение нескольких лет [2–4].

При мастоцитозе происходит выброс биологически активных веществ, цитокинов из гранул ТК, выраженный в разной степени. Один из ферментов — триптаза — используется в качестве биохимического показателя опухолевой нагрузки, поскольку секретируется только ТК. В зависимости от показателя определяют агрессивность и эффективность лечения мастоцитоза. Кроме того, при иммуногистохимическом анализе определение трипразы относится к одному из самых чувствительных методов выявления ТК [5, 6].

Реакция дегрануляции ТК может проявляться по-разному: от отсутствия жалоб до выраженного кожного зуда, образования волдырей, анафилактических реакций, болей в животе с потребностью в ежедневной фармакотерапии. Провоцируют выброс цитокинов некоторые лекарственные препараты

(аспирин, морфин, нестероидные противовоспалительные вещества, кодеин, прокаин, рентгеновские контрастные вещества и др.), физические (физические упражнения, горячая ванна, холод, горячие напитки и др.); купание, перепады настроения и другие факторы [7–10]. Одно из самых опасных проявлений мастоцитоза — массивная дегрануляция ТК с анафилактическим шоком [8, 9].

В связи с многолетним, склонным к спонтанному регрессу доброкачественным течением, в задачи наблюдающего врача входит подбор симптоматического лечения, а также консультации родственников по поводу организации семейного быта, питания, вакцинации, медицинской помощи, летнего отдыха и другим вопросам [7, 11–13].

Цель исследования — охарактеризовать структуру, симптомы, подходы к терапии и прогноз мастоцитоза у детей из Российской Федерации и стран ближнего зарубежья на основании дистанционного анкетирования родителей.

Методы

Данное исследование относится к долгосрочным, наблюдательным, неинтервенционным, проспективным, одномоментным, проведенным в детской популяции.

Сбор информации осуществляли с помощью социальной сети «ВКонтакте», а именно группы «Мастоцитоз — пигментная крапивница», в период с ноября 2014 г. по август 2020 г.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз «Мастоцитоз» в возрасте до 18 лет. Критерии исключения: изменение основного диагноза

Таблица 1. Классификация мастоцитоза (ВОЗ, 2017)

Table 1. Classification of mastocytosis variants (WHO, 2017)

Кожный мастоцитоз <i>Cutaneous mastocytosis</i>
• Пигментная крапивница/пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз <i>Urticaria pigmentosa/maculopapular cutaneous mastocytosis</i>
• Диффузный кожный мастоцитоз <i>Diffuse cutaneous mastocytosis</i>
• Мастоцитомы кожи <i>Mastocytoma of skin</i>
Системный мастоцитоз (СМ) <i>Systemic mastocytosis</i>
• Индолентный СМ (включая мастоцитоз костного мозга (КМ)) <i>Indolent systemic mastocytosis (including the bone marrow mastocytosis subtype)</i>
• Тлеющий СМ <i>Smouldering systemic mastocytosis</i>
• СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием <i>Systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm</i>
• Агрессивный СМ <i>Aggressive systemic mastocytosis</i>
• Тучноклеточный лейкоз <i>Mast cell leukaemia</i>
Тучноклеточная саркома <i>Mast cell sarcoma</i>

ребенка; желание законных представителей ребенка выйти из исследования.

Диагноз «Мастоцитоз» установлен на основании типичной сыпи, симптома Унны–Дарье, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Критерии диагноза, определение агрессивности приведены в табл. 1–3 [14].

Необходимость гистологического подтверждения заболевания зависела от тяжести течения и технической возможности, что определялось наблюдающим доктором.

При оценке концентрации триптазы в сыворотке крови использованы результаты, полученные до начала разрешения заболевания.

В группе «Мастоцитоз — пигментная крапивница» в социальной сети «ВКонтакте» была размещена специально разработанная анкета, а также обращение, в котором предлагалось участие в исследовании. В течение всего периода его проведения родители отправляли заполненные анкеты. В мае 2020 г. проведено повторное анкетирование родителей (при

Таблица 2. Критерии диагноза СМ

Table 2. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis

Для верификации диагноза необходимо соблюдение 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев и более <i>The diagnosis of systemic mastocytosis can be made when the major criterion and at least 1 minor criterion are present, or when ≥ 3 minor criteria are present</i>	
Большой критерий <i>Major criterion</i>	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (≥ 15 ТК в кластере), определяемые при исследовании КМ и (или) других органов* <i>Multifocal dense infiltrates of mast cells (≥ 15 mast cells in aggregates) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organ(s)*</i>
Малые критерии <i>Minor criteria</i>	> 25 % ТК с веретеновидной или атипичной морфологией в биоптатах КМ или других органов* или > 25 % незрелых или атипичных ТК в аспиратах КМ <i>In biopsy sections of bone marrow or other extracutaneous organs, > 25 % of the mast cells in the infiltrate are spindle-shaped or have atypical morphology or > 25 % of all mast cells in bone marrow aspirate smears are immature or atypical</i> ТК в КМ, крови или других органах* экспрессируют CD25 и CD2 или только CD25** <i>Mast cells in bone marrow, blood or another extracutaneous organ* express CD25, with or without CD2, in addition to normal mast cell markers**</i> Выявление активационной точечной мутации в кодоне 816 гена <i>KIT</i> в крови, КМ или другом органе* <i>Detection of an activating point mutation at codon 816 of KIT in the bone marrow, blood or another extracutaneous organ*</i> Концентрация триптазы в сыворотке крови устойчиво > 20 нг/мл. Не учитывается, если доказано наличие другого клонального миелоидного новообразования <i>Serum total tryptase is persistently > 20 ng/mL, unless there is an associated myeloid neoplasm, in which case this parameter is not valid</i>

Примечание. * — за исключением кожи; ** — CD25, выявленный с помощью иммуноцитофлуориметрического или иммуногистохимического анализов, более чувствительный маркер.

Note. * — excluding skin; ** — CD25 is the more sensitive marker, by both flow cytometry and immunohistochemistry.

Таблица 3. В- и С-находки агрессивности мастоцитоза
Table 3. B- and C-findings of aggressive course of mastocytosis

В-находки (будь осторожен, пограничный, доброкачественный) <i>B-findings (Be careful, Borderline, Benign)</i> - Инфильтрация КМ ТК в объеме > 30 % клеточности (плотные скопления) и триптаза сыворотки крови > 200 нг/мл <i>High mast cell burden (shown on bone marrow biopsy): > 30 % infiltration of cellularity by mast cells (focal, dense aggregates) and serum total tryptase > 200 ng/mL</i> - Дисплазия или признаки пролиферации миелоидных клеток нетучноклеточной линии (-ий), недостаточные для установления диагноза другого гематологического заболевания при нормальной или незначительно измененной гемограмме <i>Signs of dysplasia or myeloproliferation in non-mast cell lineage(s), but criteria are not met for definitive diagnosis of an associated haematological neoplasm, with normal or only slightly abnormal blood counts</i> - Гепатомегалия без признаков нарушения работы печени, пальпируемая спленомегалия без гиперспленизма и/или висцеральная лимфаденопатия (пальпаторно или констатированная с помощью инструментальных методов визуализации) <i>Hepatomegaly without impairment of liver function, palpable splenomegaly without hypersplenism and/or lymphadenopathy on palpation or imaging</i> С-находки (принять во внимание, химиотерапия, циторедукция) <i>C-findings (Consider, Chemotherapy, Cytoreduction)</i> - Дисфункция КМ, обусловленная инфильтрацией опухолевыми ТК и проявляющаяся как минимум односторонней цитопенией (абсолютное число нейтрофилов < $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин < 100 г/л и (или) тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$) <i>Bone marrow dysfunction caused by neoplastic mast cell infiltration, manifested by ≥ 1 cytopenia: absolute neutrophil count < $1.0 \times 10^9/\text{L}$, haemoglobin level < 10 g/dL, and/or platelet count < $100 \times 10^9/\text{L}$</i> - Пальпируемая гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией <i>Palpable hepatomegaly with impairment of liver function, ascites and/or portal hypertension</i> - Вовлечение костей с крупными остеолитическими очагами и/или патологическими переломами (патологические переломы, связанные с остеопорозом, не считаются С-находкой) <i>Skeletal involvement, with large osteolytic lesions with or without pathological fractures (pathological fractures caused by osteoporosis do not qualify as a C-finding)</i> - Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом <i>Palpable splenomegaly with hypersplenism</i> - Мальабсорбция с потерей веса, связанная с инфильтрацией ТК слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта <i>Malabsorption with weight loss due to gastrointestinal mast cell infiltrates</i>
--

помощи электронной почты, социальной сети, по телефону).

Тяжесть заболевания оценивалась в зависимости от симптомов. Течение считалось тяжелым при необходимости регулярного приема глюкокортикостероидов для купирования симптомов заболевания.

Реакция сыпи в ответ на различные раздражители проявлялась покраснением или отеком высыпного элемента. Боли в животе трактовались как следствие мастоцитоза при наличии провоцирующих факторов и отсутствии других причин. Приливы проявлялись внезапным покраснением лица. Также проанализированы тяжесть диареи, тошноты и наличие анафилак-

тоидных реакций. В качестве провоцирующих факторов исследованы вакцинация, купание в теплой воде, пищевые привычки, лекарственные средства.

Основные показатели исследования — пол, возраст начала заболевания, объем кожного поражения, характер и частота симптомов мастоцитоза и провоцирующих факторов, терапия, а также период от дебюта заболевания до разрешения симптомов.

Дополнительным исследуемым фактором, который был включен в исследование после разведочного анализа, стала частота кровных родственников с мастоцитозом. Кроме того, в целях оценки влияния солнечного света на активность ТК в коже проанализирована динамика симптомов мастоцитоза после легкой естественной инсоляции.

Анкетные листы заполнялись родителями пациентов на основании жалоб ребенка, внешнего осмотра и имеющихся медицинских документов.

Объем кожного поражения оценивался по количеству зон: за 1 зону принималось вовлечение кожи конечности, спины, груди, живота или головы.

Период наблюдения рассчитывался от верификации диагноза до последнего контакта.

Реакция на инсоляцию оценивалась после непродолжительного пребывания на вечернем солнце, приводившего к усилению меланоцитопоза.

Более тяжелое и затяжное течение мастоцитоза может побуждать родителей к поиску информации в сети Интернет. В целях уменьшения риска искажения результатов, связанного с большей интернет-активностью родителей, проведено сравнение по объему терапии и течению заболевания. Для этого пациентов разделили на 2 группы: до ($n = 72$) и после ($n = 91$) начала представленного исследования.

Структура анкеты включала паспортную часть с указанием пола, возраста, даты рождения, страны и города проживания, контактных данных. Клиническая часть анкеты содержала следующие данные: возраст при дебюте заболевания и время постановки диагноза, регулярно проводимую терапию, формулировку диагноза, распространение сыпи, концентрацию триптазы крови, выполнение биопсии кожи, наличие и степень выраженности медиаторных реакций (зуд, сыпь, приливы, боли в животе, диарея, тошнота или рвота, анафилаксия и др.). Степень выраженности симптомов было предложено оценить по частоте проявлений (ежедневно; еженедельно и реже, чем 1 раз в день; ежемесячно и реже, чем 1 раз в неделю; реже, чем 1 раз в месяц). В анкете также было предложено оценить влияние наиболее частых факторов, провоцирующих усиление симптомов мастоцитоза (горячая или холодная вода, вакцинация, лекарственные средства, физические действия, эмоции).

При повторном анкетировании предлагалось указать, как изменилось самочувствие ребенка, оценив интенсивность окраски пятен, потребность в лекарственной терапии, интенсивность медиаторных симптомов, переносимость известных триггеров.

Медиана времени от включения в исследование до повторного анкетирования составила 49 (2–70) мес.

Если по всем 4 параметрам отсутствовало ухудшение, то диагностировалась стабилизация. Если отмечался положительный результат по 1 параметру и более, то диагностировалось улучшение. Предлагалось также уточнить наличие кровных родственников с мастоцитозом, а также оценить самочувствие ребенка после легкой инсоляции с минимальной активацией меланоцитопоза.

При статистическом анализе для оценки распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различных значений для бинарных показателей определялась с использованием двустороннего критерия Фишера. Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Для описания количественных показателей рассчитаны медианы и межквартильный размах. Для представления временного периода до улучшения самочувствия использован метод построения графиков Каплана–Майера.

Чтобы выявить переменные, влияющие на скорость разрешения мастоцитоза, проведен анализ

с помощью критерия χ^2 и однофакторного варианта регрессионного анализа Кокса, для которых выбраны следующие переменные: пол, вариант течения мастоцитоза, возраст начала заболевания менее 6 и 12 месяцев, улучшение после инсоляции, наличие в семье кровных родственников с мастоцитозом, проведение регулярной терапии антигистаминными препаратами. Изучена прогностическая значимость провоцирующих факторов (вакцинация, купание в теплой воде, пища, лекарства) и симптомов (реакция сыпи, приливы, боли в животе, диарея, анафилаксия), при этом каждый фактор и симптом анализировались как отдельный предиктор. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel, а также пакетов прикладных программ STATISTICA 10.

Работа согласована с этическим комитетом АНО «Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Выписка из протокола № 2 заседания № 2-11/2020. Все родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Формирование выборки исследования приведено на рис. 1.

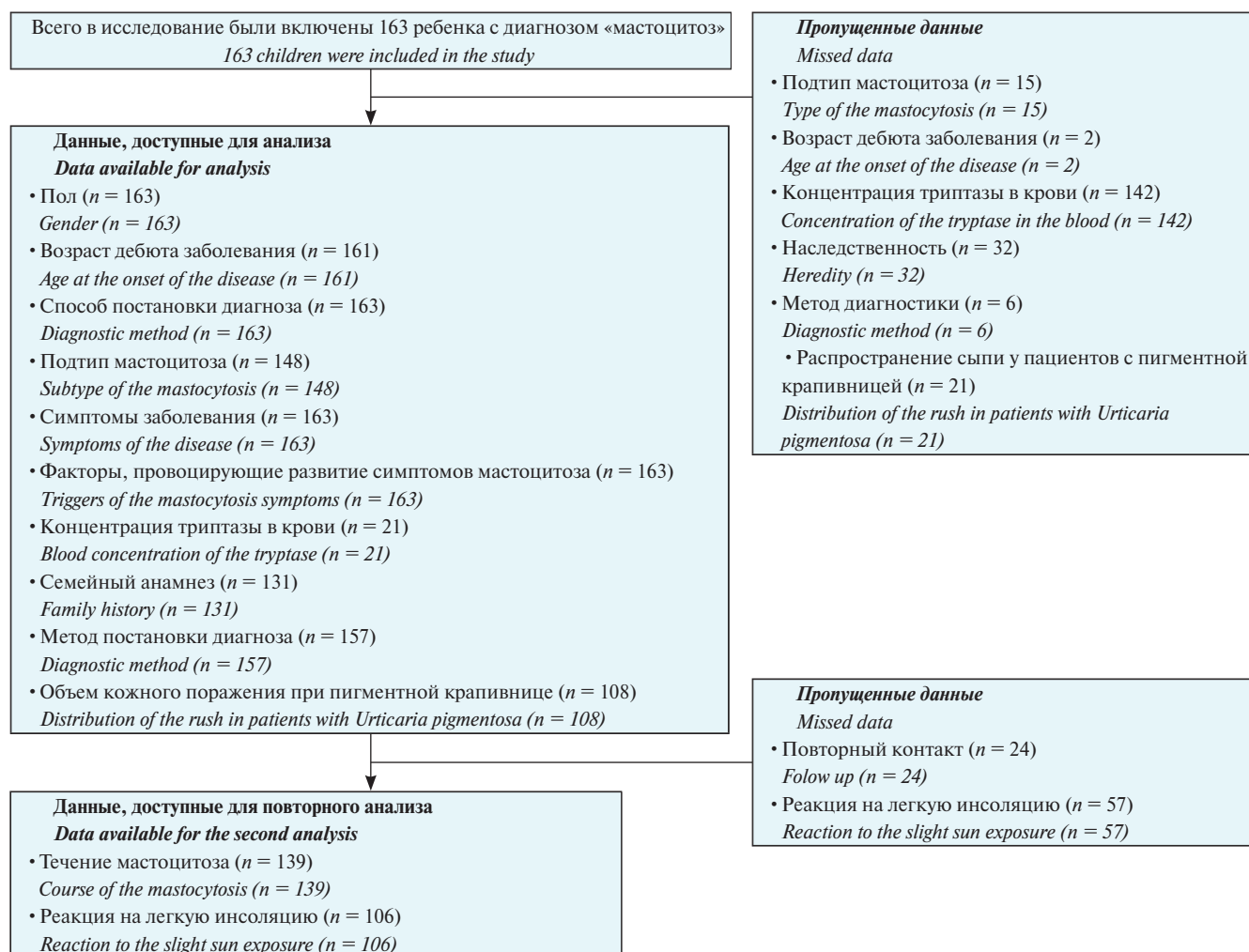


Рис. 1. Формирование выборки исследования

Fig. 1. Generation of the research-group

В исследовании были проанализированы медицинские данные 163 детей, из них 86 (52,7 %) мальчиков и 77 (47,3 %) девочек из Российской Федерации ($n = 139$; 85,2 %) и стран ближнего зарубежья ($n = 24$; 14,2 %). Медиана возраста при анализе результатов исследования составила – 6 (0,5–22) лет, межквартильный размах – 5 лет. Медиана наблюдения – 61,5 (2–276) мес. Суммарная продолжительность – 3,88 человеко-лет.

У 21 (12,8 %) ребенка типичная сыпь была зарегистрирована сразу после рождения. Медиана времени дебюта заболевания составила 2 (0–120) мес, межквартильный размах – 1,5 мес.

Наиболее частым вариантом течения мастоцитоза была пигментная крапивница, которая диагностирована у 129 (79,1 %) пациентов, у 18 (11 %) детей – мастоцитомы, у 15 (9,9 %) вариант течения заболевания неизвестен.

Диагноз «Мастоцитоз» установлен на основании внешнего осмотра у 66 (40,5 %) детей, типичной сыпи и положительного симптома Унны–Дарье (рис. 2, 3) у 72 (44,1 %), обнаружения ТК при гистологическом анализе биоптата кожи (рис. 4–7) у 19 (11,6 %) и у 6 (3,8 %) пациентов диагностический метод неизвестен.



Рис. 2. Ребенок с пигментной крапивницей. Бледно-коричневая сыпь на шее
Fig. 2. Child with Urticaria pigmentosa. Pale brown rash on the neck



Рис. 3. Тот же пациент. Покраснение пятна после трения
Fig. 3. The same patient. Redness of the spot after rubbing

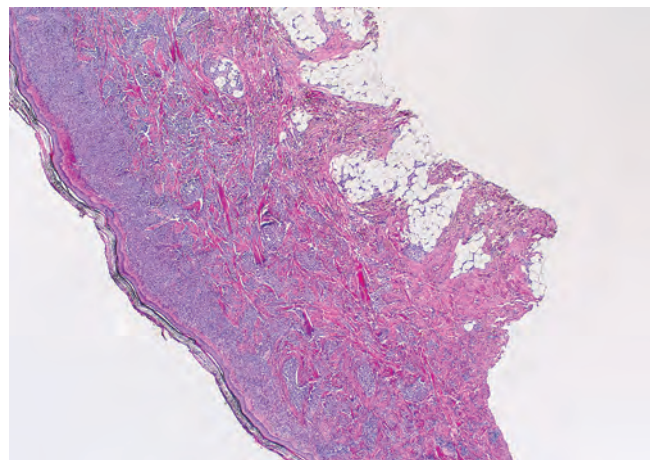


Рис. 4. Биоптат кожи. Массивные скопления ТК в дерме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$

Fig. 4. Skin biopsy. Massive cluster of the mast cells in the dermal layer. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 25$

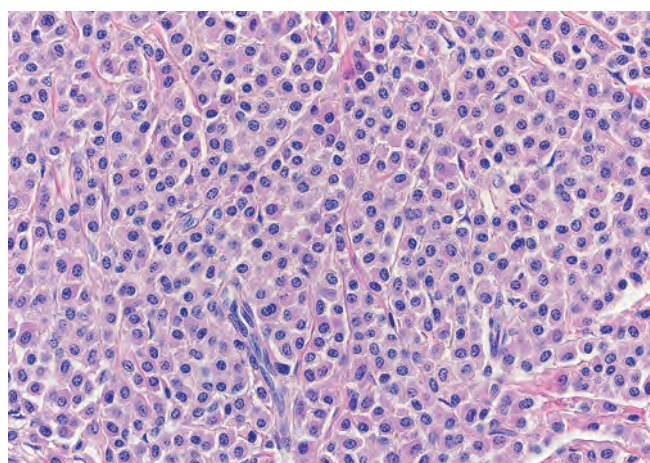


Рис. 5. Биоптат кожи. Тот же препарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 5. Skin biopsy. The same specimen. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$

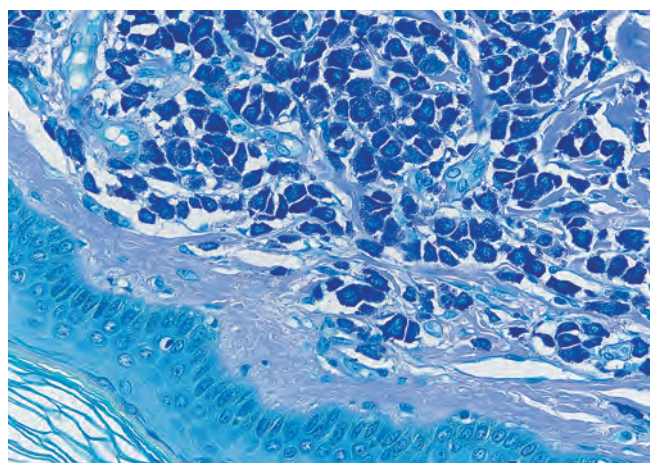


Рис. 6. Биоптат кожи. Грубые метакрометрически окрашенные гранулы в цитоплазме ТК. Окраска азуром (относится к стандартным методам выявления ТК) и эозином, $\times 400$

Fig. 6. Skin biopsy. Rough metachromatic coloured granules in the mast cell cytoplasm. Stained with azure (standard method for detection of the mast cells) and eosin, $\times 400$

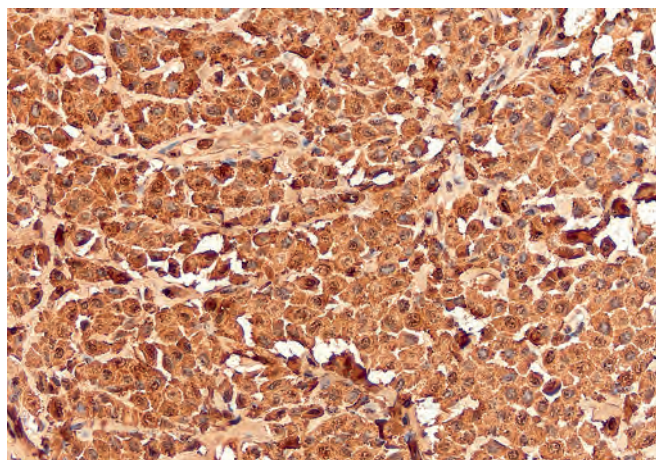


Рис. 7. Биоптат кожи. Иммуногистохимическая реакция с антителом к триптазе, $\times 400$

Fig. 7. Skin biopsy. Tryptase antibody immunohistochemical assay, $\times 400$

У 1 ребенка диагноз был поставлен на основании типичной сыпи и повышенного содержания гистамина в моче. У другого пациента с предшествующим диагнозом «Пигментная крапивница» была диагностирована трансформация в тучноклеточный лейкоз на основании цитологической картины и иммунофенотипирования мононуклеаров КМ, патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла (рис. 8–10), высокой концентрации триптазы в крови.

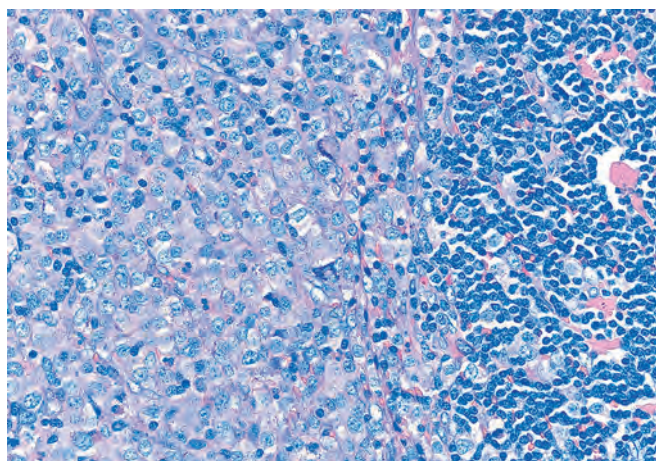


Рис. 8. Лимфатический узел. Массивные скопления незрелых ТК. Окраска азуром и эозином, $\times 400$

Fig. 8. Lymph node biopsy. Massive clusters of the immature mast cells. Stained with azure and eosin, $\times 400$

У пациентов с пигментной крапивницей преимущественно наблюдалась сыпь на коже всего тела. У 6 (5 %) детей сыпь была в пределах 2 зон.

При сравнении частоты биопсии кожи видно, что в группе детей с медиаторными реакциями биопсия кожи выполнялась чаще, чем у пациентов с бессимптомным течением заболевания (табл. 4).

Анализ крови в целях определения концентрации триптазы выполнялся у 25 пациентов. Превышение нормы концентрации триптазы выявлено у 7 (33,3 %) пациентов, медиана — 25,4 (13,9–70,6) мкг/л. У ребен-

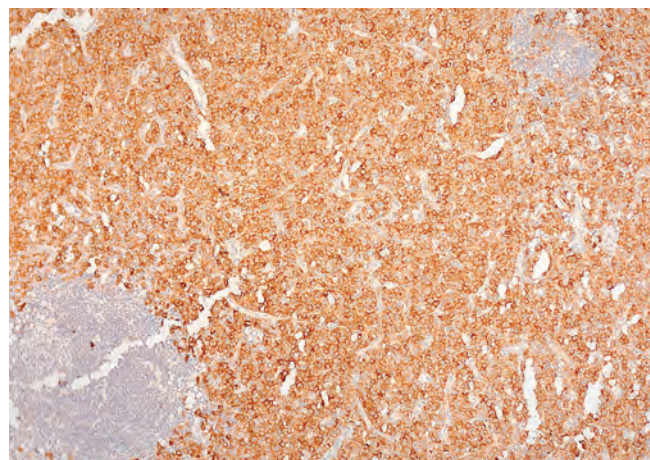


Рис. 9. Лимфатический узел. Иммуногистохимическая реакция с антителом к CD117, $\times 100$

Fig. 9. Lymph node biopsy. CD117 antibody immunohistochemical assay, $\times 100$

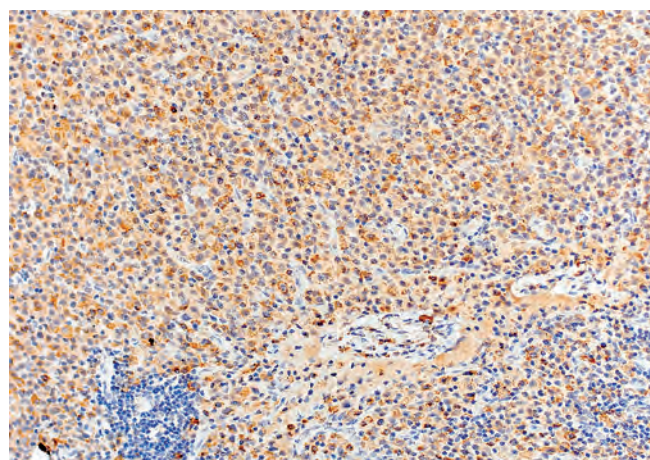


Рис. 10. Лимфатический узел. Иммуногистохимическая реакция с антителом к триптазе, $\times 200$

Fig. 10. Lymph node. Tryptase antibody immunohistochemical assay, $\times 200$

Таблица 4. Сравнение частоты выполнения биопсии кожи в зависимости от наличия медиаторных реакций

Table 4. Comparison of the skin biopsy frequency depending on the presence of the mediator reactions

Фактор Factor		Биопсия выполнялась, n (%) Biopsy was performed, n (%)	Биопсия не выполнялась, n (%) Biopsy was not performed, n (%)	Статистическая значимость, p Statistical significance, p
Медиаторные реакции Mediator reactions	Присутствовали Presented	19 (100)	105 (76)	0,013
	Отсутствовали Absent	0	33 (24)	

ка с тучноклеточным лейкозом концентрация триптазы перед началом химиотерапии составляла 1200 мкг/л.

Не выявлено статистически значимых различий в терапии заболевания и динамики улучшения у пациентов, которым определялась и не определялась концентрация триптазы крови (табл. 5).

Таблица 5. Результаты сравнения частоты терапии и клинического улучшения у пациентов, которым выполнялось и не выполнялось определение концентрации триптазы в крови

Table 5. Results of comparison of the frequency of therapy and clinical improvement in patients who underwent and did not perform the determination of the concentration of tryptase in the blood

Фактор Factor		Анализ выполнен, n (%) Analysis was performed, n (%)	Анализ не выполнялся, n (%) Analysis was not performed, n (%)	Статистическая значимость, p Statistical significance, p
Терапия Therapy	Проводилась Conducted	90 (65,2)	20 (80)	0,171
	Отсутствовала Absent	48 (34,8)	5 (20)	
Улучшение Improvement	Отмечено Observed	12 (48)	79 (68,1)	0,064
	Отсутствовало Absent	13 (52)	37 (31,9)	

Жалобы были зарегистрированы у 123 (75,4 %) пациентов. Чаще всего их беспокоили зуд ($n = 78$; 63,4 %), а также высыпания ($n = 89$; 78,8 %), характер которых изменялся при трении, плаче, купании, физической или эмоциональной нагрузках. Частота и степень выраженности симптомов мастоцитоза представлены на рис. 11.

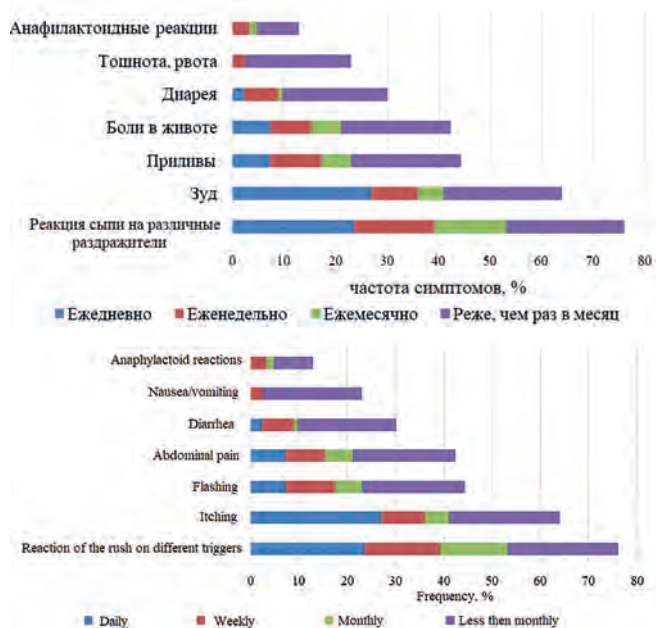


Рис. 11. Частота и степень выраженности симптомов мастоцитоза
Fig. 11. Frequency severity of the mastocytosis symptoms

У 90 (73,1 %) из 123 детей родители смогли выделить причины, провоцирующие приступы. Наиболее частыми стали купание в горячей или холодной воде ($n = 68$; 41,1 %) и эмоциональное напряжение ($n = 49$; 30 %). У 27 (16,5 %) пациентов родители отметили появление приступов, когда принимались медикаменты (антибактериальные препараты, иммуномодуляторы и др.), однако выделить конкретное лекарство, применение которого приводило к возникновению

приступов, не удалось. У 34 (20,8 %) детей была выявлена непереносимость различных пищевых продуктов, при этом у 7 (20,5 %) из них родители отметили приступы при употреблении молочных продуктов. Частота встречаемости различных факторов, провоцирующих приступы мастоцитоза, приведена на рис. 12.

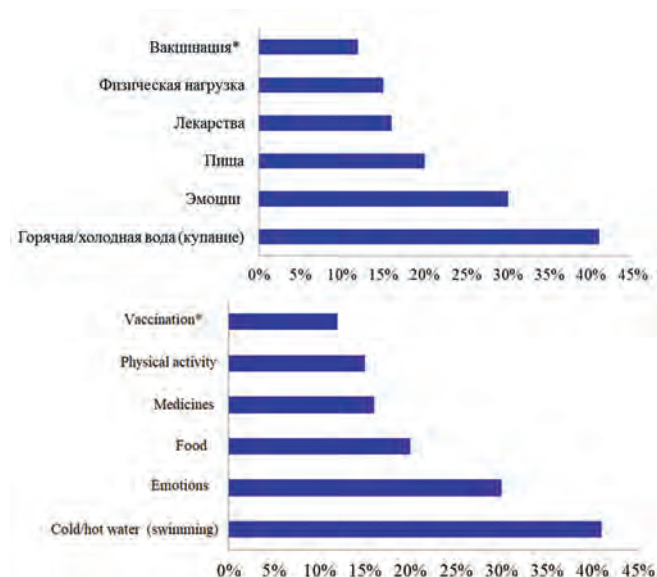


Рис. 12. Частота встречаемости факторов, провоцирующих приступы мастоцитоза; * — из анализа исключены данные детей, чьи родители отказались от вакцинации ($n = 10$)

Fig. 12. Frequency of the triggers of the mastocytosis symptoms; * — the children whose parents refused the vaccination were excluded from the analysis ($n = 10$)

Большинство пациентов ($n = 105$; 64,4 %) получали регулярную лекарственную терапию. Чаще всего применялись антигистаминные препараты ($n = 64$; 61 %), а также кетотифен ($n = 22$; 21 %). Частота назначения лекарственных препаратов показана на рис. 13.

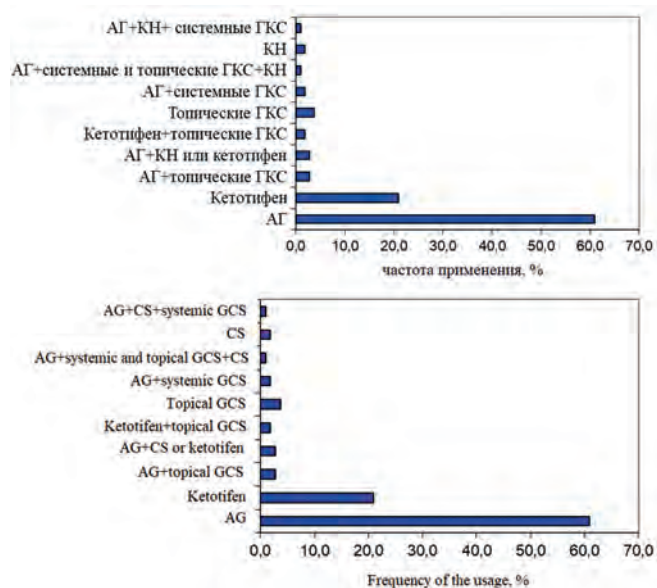


Рис. 13. Лекарственная терапия пациентов с мастоцитозом: АГ — антигистаминные препараты, КН — кромолин натрия, ГКС — глюкокортикостероиды

Fig. 13. Drug therapy of patients with mastocytosis: AG — antihistamines, CS — cromolyn sodium, GCS — glucocorticosteroids

Информация о течении мастоцитоза была доступна для 139 детей. У 4 (2,9 %) отмечено появление новых пятен и утяжеление течения мастоцитоза; из них у 1 пациента произошла трансформация в тучноклеточный лейкоз. Состояние 42 (30,2 %) детей, объем и интенсивность сыпи не изменились (медиана — 58 (2–276) мес), большая часть пациентов ($n = 93$; 66,9 %) отметили улучшение самочувствия (медиана наблюдения — 34 (2–226) мес). У 1 (0,7 %) больного отмечен полный регресс симптомов заболевания. Период наблюдения за детьми со стабилизацией статистически значимо дольше ($p < 0,001$, критерий Манна–Уитни). Динамика жалоб и кожных проявлений мастоцитоза у пациентов приведена на рис. 14.



Рис. 14. Динамика самочувствия у детей с мастоцитозом ($n = 139$)

Fig. 14. Course of the well-being of the children with mastocytosis ($n = 139$)

Длительность заболевания до начала разрешения мастоцитоза представлена на рис. 15.

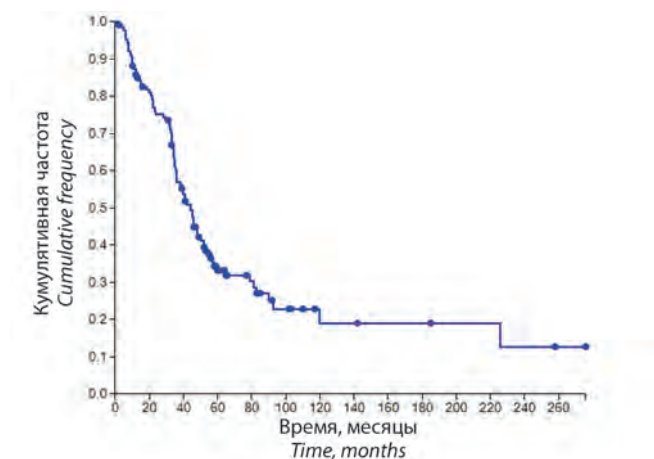


Рис. 15. Длительность заболевания от постановки диагноза до начала разрешения мастоцитоза

Рис. 15. Period from the diagnosis to the resolution of the mastocytosis

Выраженность симптомов и длительность заболевания могут стимулировать родителей к интернет-активности. Это может привести к увеличению числа детей с тяжелым течением в представленной группе по сравнению с группами, набранными традиционным образом. Чтобы исключить искажения, пациен-

ты были разделены на 2 группы по дате постановки диагноза «Мастоцитоз» — до и после сентября 2014 г. Статистически значимых различий в объеме терапии и течении выявлено не было. Результаты сравнения лечения и динамики заболевания в группах детей с диагнозом «Мастоцитоз», верифицированным до и после сентября 2014 г., представлены в табл. 6.

Таблица 6. Результаты сравнения частоты терапии и клинического улучшения в группах детей с диагнозом «Мастоцитоз», верифицированным до и после сентября 2014 г.

Table 6. Results of comparison of the frequency of therapy and clinical improvement in groups of children with a diagnosis of mastocytosis, verified before and after September 2014

Фактор Factor		Диагноз верифицирован до сентября 2014 г., n (%) Diagnosis was put prior to the September 2014, n (%)	Диагноз верифицирован после сентября 2014 г., n (%) Diagnosis was put after the September 2014, n (%)	Статистическая значимость, p Statistical significance, p
Терапия Therapy	Проводилась Conducted	23 (31,9)	33 (36,2)	0,704
	Отсутствовала Absent	49 (69,1)	58 (63,8)	
Улучшение Improvement	Отмечено Observed	44 (70,9)	47 (63,5)	0,386
	Отсутствовало Absent	18 (29,1)	27 (26,5)	

Статистически значимых различий в отношении терапии и частоты симптомов у пациентов, находившихся под наблюдением и потерянных из-под него, не обнаружено (табл. 7).

Таблица 7. Результаты сравнения частоты бессимптомного течения и терапии в группах детей, находившихся под наблюдением, и потерянных из-под него

Table 7. Results of comparing the frequency of asymptomatic course and therapy in groups of children under supervision and those lost from under it

Фактор Factor		Потеряны из-под наблюдения, n (%) Lost from the follow-up, n (%)	Под наблюдением, n (%) Under follow-up, n (%)	Статистическая значимость, p Statistical significance, p
Терапия Therapy	Проводилась Conducted	11 (52,4)	88 (64,7)	0,333
	Отсутствовала Absent	10 (47,6)	48 (35,3)	
Симптомы Symptoms	Присутствовали Existed	16 (76,2)	106 (78)	0,785
	Отсутствовали Absent	5 (23,8)	30 (22)	

Анализ с помощью критерия χ^2 показал, что некоторые провоцирующие факторы (эмоции, горячая

или холодная вода) и симптомы (зуд, приливы, диарея, эпизодические боли в животе) ассоциированы с лучшим прогнозом течения заболевания. Однако при однофакторном регрессионном анализе Кокса значимость обнаруженных предикторов не подтвердилась.

У 7 (5,4 %) из 129 детей были кровные родственники с установленным диагнозом «Мастоцитоз». Еще у 8 (6,2 %) пациентов были кровные родственники с сыпью, похожей на сыпь при мастоцитозе, однако был ли им установлен диагноз, неизвестно.

В период летнего отдыха 106 детей приобрели легкий загар. При появлении пигментации родители отмечали косметическое улучшение, так как на фоне темной кожи пятна становились менее заметны. Легкий загар приводил к урежению медиаторных симптомов у 7 (6,6 %) детей, к усилению у 2 (1,8 %) и никак не повлиял на самочувствие у 97 (91,6 %) пациентов.

Обсуждение

Исследование подтвердило, что мастоцитоз у детей протекает доброкачественно. У большей части симптомы либо отсутствуют, либо требуют минимальной регулярной терапии антигистаминными препаратами. В течение нескольких лет у подавляющего большинства пациентов заболевание регрессирует самостоятельно.

К ограничениям данного исследования можно отнести отсутствие очного контакта с пациентами в рамках проводимой работы. Основной источник информации — мнение родителя, а оно может быть субъективным. Субъективизм может проявиться как в оценке тяжести состояния, так и в оценке динамики. Психологическое принятие заболевания ребенка может также привести к изменению интерпретации жалоб. Потребность родителя в поиске интернет-ресурсов пропорциональна тяжести заболевания ребенка, что было показано в работах M. Giesen et al. и C. Sebelesky et al. [11, 15]. В связи с этим возможно, что детей с медиаторными реакциями, а также с тяжелым течением мастоцитоза в описанной группе было больше, чем в популяции. Мастоцитоз у части пациентов был диагностирован на основании положительного симптома Унны–Дарье. В связи с тем, что в анкете для родителя не было отдельного пункта о наличии данного симптома, судить об истинной частоте этого феномена на основании представленного исследования не представляется возможным. Объем обследования, в частности определение концентрации триптазы крови, с одной стороны, недоступен в некоторых регионах, а с другой стороны, зависел от тяжести состояния ребенка. Поэтому малое число определений могло повлиять на интерпретацию результатов.

Мастоцитоз — заболевание с разнообразными вариантами течения. Проведенное исследование показало, что наиболее частый вариант, которым страдают около 80 % пациентов, — это «пигментная

крапивница»; далее по частоте следует «мастоцитомы». Аналогичные результаты получены и в метаанализе C. Meni et al., в котором были проанализированы данные 1747 детей с мастоцитозом [16]. В данной работе преобладало число пациентов мужского пола, а частота врожденного мастоцитоза вдвое превышала частоту в представленном исследовании [16]. Возможно, возраст дебюта и половые различия связаны с этническими генетическими особенностями. Так, в турецкой группе соотношение мальчиков и девочек составило 1,6:1 [17], испанской 1:1 [3], мексиканской 1,8:1 [18].

В описываемой группе отсутствовали больные с диффузным мастоцитозом, хотя в исследовании C. Meni et al. число таких пациентов было более 5 % [16]. Вероятнее всего, это связано с редкостью диффузного мастоцитоза.

Мастоцитоз у большинства детей, как правило, дебютирует в возрасте до 1 года [16]. В некоторых работах выявлена связь возраста дебюта и прогноза. Так, в работе D. Schena et al. показано, что у детей с дебютом заболевания после 10 лет клиническое течение имеет общие черты с течением у взрослых больных и риск хронизации процесса повышается [19]. В проведенном исследовании не обнаружено прогностической значимости возраста при начале мастоцитоза в 6 и 12 месяцев. Видимо, это подтверждает тот факт, что заболевание приобретает черты «взрослого» течения в значительно более позднем возрасте.

Вопрос наследственной предрасположенности часто волнует как родителей, так и наблюдающих докторов. При описании групп аналогичной численности количество детей с единокровными родственниками, больными мастоцитозом, варьирует от 0 до 11 % [3, 17–21]. В любом случае, как в представленном исследовании, так и в других работах, это единичные пациенты. По всей вероятности, наследственный фактор присутствует лишь у некоторой части больных, генетические особенности заболевания которых еще предстоит выяснить.

Диагностика мастоцитоза у подавляющего большинства детей проведена только на основании клинических данных. Это обусловлено тем, что самочувствие многих пациентов было нормальным, хотя в соответствии с диагностическими критериями необходимо обнаружение ТК в коже или другом пораженном органе [7, 22]. Тем не менее и в работах других авторов у части пациентов в связи с очевидностью клинической картины биопсия кожи не выполнялась [17, 18, 20, 23]. Ценность гистологического анализа очевидна, однако по причине низкой чувствительности в согласительном документе американского и европейских обществ изучения мастоцитоза, аллергологии, астмы и иммунологии 2016 г. в качестве главного критерия кожного мастоцитоза принята типичная сыпь, а гистологические данные отнесены к малым критериям [13]. В связи с чрезвычайной (менее 1 %) редкостью агрессивных форм мастоцитоза у детей гистологический анализ КМ рекомендован только

для детей с признаками СМ: органомегалией, лимфаденопатией, изменениями количества форменных элементов крови [7, 23]. Таким образом, в повседневной клинической практике решение об инвазивной диагностике, вероятнее всего, должно приниматься с учетом тяжести состояния ребенка.

В проведенном исследовании число пациентов, испытывающих симптомы болезни с потребностью в постоянной терапии, было выше, чем в группах, описанных в литературе. Так, в нашей работе число детей с симптомами составило 75,4 %, в то время как в наблюдениях J. Azaña et al., а также G. Akoglu et al. составило 62,6 % и 52,7 % соответственно [3, 17]. Наиболее частым симптомом был кожный зуд, на который жаловались 64 % пациентов в описанной группе. В работах, представляющих аналогичные по количеству группы больных, частота жалоб на зуд оказалась меньшей и составила 61 %, 40 % и 27,2 % соответственно [17–19]. Потребность в коррекции симптомов в нашем исследовании испытывали более 60 % детей, при этом в группах пациентов, описанных A. Kiszewski et al. и G. Akoglu et al., применение фармакологических средств для устранения симптомов мастоцитоза было зарегистрировано для 58 % и 47,3 % больных соответственно [17, 18]. Вероятно, число пациентов с тяжелым течением мастоцитоза в описанной группе связано с большей интернет-активностью родителей, дети которых тяжелее других переносят мастоцитоз.

Симптоматическое лечение позволяет улучшить качество жизни пациентов, но в повседневной жизни, в частности при обращении за медицинской помощью по другим поводам, мастоцитоз может быть важным отягощающим фактором. Так, в исследовании A. Matito et al. проанализированы 726 анестезиологических пособий, оказанных 501 пациенту с мастоцитозом. У детей выявлено увеличение количества периоперационных анафилактических шоков в 200 раз по сравнению с пациентами без мастоцитоза. Использование стандартной премедикации, состоящей из комбинации антигистаминного и кортикостероидного препарата, монтелукаста и бензодиазефина, приводило к снижению числа осложнений [24]. Как и при других редких заболеваниях, издание брошюр, организация встреч пациентов с врачами приводят к повышению информированности врачей и пациентов [25, 26], принятию профилактических мер и уменьшению числа осложнений.

Проведенное исследование показало, что мастоцитоз у большинства детей характеризуется благоприятным прогнозом, хотя у трети больных наступила только стабилизация состояния. Число пациентов со стабилизацией болезни или частичным разрешением симптомов варьирует у разных исследователей. В исследованиях A. Kiszewski et al. и J. Azana et al. при аналогичном периоде наблюдения частота частичного регресса симптомов заболевания составила 80 % и 36,3 %, а стабилизации – 16 % и 54,5 % соответствен-

но [3, 18]. Наиболее вероятно это обусловлено тем, что оба исследования были ретроспективными без фиксированных сроков осмотра детей. То есть в случае длительного периода без наблюдения и минимальных жалоб факт улучшения мог быть забыт и интерпретирован клиницистом или родителем, заполнявшим анкету, как отсутствие улучшения. Таким образом, с учетом отсутствия фиксированных сроков повторного опроса и доступа к медицинской документации, дистанционного общения, можно предполагать, что истинное число детей с улучшением в представленной группе может быть выше.

В ходе проведения исследования также было показано, что мастоцитоз у большинства пациентов склонен к спонтанному регрессу. По результатам исследований других групп частота уменьшения сыпи, разрешения симптомов достигает 80 %. Число детей с полным регрессом проявлений болезни увеличивается пропорционально периоду наблюдения. Так, в исследовании A. Kiszewski et al. оно составило 4 % (медиана наблюдения – 5,1 года), в исследовании J. Azana et al. – 9 % (медиана наблюдения – 9 лет), а в работе R. Caplan – 22,2 % (медиана наблюдения – 12,5 года) [3, 18, 20]. Можно ожидать, что в описанной группе пациентов со временем число полных выздоровлений будет увеличиваться.

Возможность и опасность инсоляции при мастоцитозе волнуют многих родителей перед летним отдыхом. Крупных исследований, изучающих этот вопрос, не проводилось. Доступны описания единичных пациентов, где доказано уменьшение тучноклеточной инфильтрации под действием солнечного света [27]. Вероятнее всего, с этим и связано то, что часть пациентов отмечают облегчение симптомов после легкой инсоляции. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что легкая инсоляция безопасна для детей с мастоцитозом. Тем не менее следует помнить, что перегревание кожи может привести к реакции дегрануляции ТК.

Заключение

В представленном исследовании мастоцитоз дебютировал, как правило, в течение первого года жизни. Основными формами являются пигментная крапивница и мастоцитома. У большинства пациентов мастоцитоз был спорадическим, однако у единичных больных были близкие родственники с мастоцитозом. Необходимость инвазивной диагностики при бессимптомных формах с типичными клиническими признаками нуждается в дальнейшем исследовании. Наиболее частыми симптомами были зуд и реакция сыпи на различные триггеры. У некоторых детей легкая естественная инсоляция приводит к уменьшению выраженности симптомов. Терапия антигистаминными препаратами позволяет уменьшить проявления мастоцитоза. Прогноз у детей благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Branford W.A. Edward Nettleship (1845–1913) and the description of urticaria pigmentosa. *Int J Dermatol* 1994;33(3):214–6. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb04957.x.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):283–95. doi: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
3. Azaña J.M., Torrelo A., Mediero I.G., Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11(2):102–6. doi: 10.1111/j.1525-1470.1994.tb00560.x.
4. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А. Мастоцитоз у детей и взрослых. Результаты анализа российской группы пациентов. Клиническая патофизиология 2017;3:54–60. [Potapenko V.G., Skoryukova K.A. Children's and adults' mastocytosis: results of the analysis of the Russian patients group. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology* 2017;3:54–60. (In Russ.)].
5. Schwartz L.B. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001;25(7):553–62. doi: 10.1016/S0145-2126(01)00020-0.
6. Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., Escibano L., Bellas C., Dirnhofer S., Semper H., Simonitsch-Klupp I., Horny H.P., Valent P. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128(2):136–41. doi: 10.1159/000059404.
7. Heide R., Beishuizen A., De Groot H., Den Hollander J.C., Van Doormaal J.J., De Monchy J.G., Pasmans S.G., Van Gysel D., Oranje A.P.; Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008;25(4):493–500. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00738.x.
8. Carter M.C., Metcalfe D.D. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002;86(5):315–9. doi: 10.1136/adc.86.5.315.
9. Vaughan S.T., Jones G.N. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53(8):804–7. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00536.x.
10. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей: краткое руководство для врачей. СПб: Фолиант, 2016. С. 170–174. [Gorlanov I.A., Leina L.M., Milyavskaya I.R., Zaslavsky D.V. Diseases of the skin of newborns and infants: a short guide for doctors. SPb: Foliant, 2016. Pp. 170–174. (In Russ.)].
11. Giesen M.J., Keizer E., van de Pol J., Knoben J., Wensing M., Giesen P. The impact of demand management strategies on parents' decision-making for out-of-hours primary care: findings from a survey in The Netherlands. *BMJ Open* 2017;7(5): e014605. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014605.
12. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А., Лисукова Е.В., Бойченко Э.Г., Кулибаба Т.Г. Мастоцитоз у детей. Клиническая и лабораторная характеристика группы 111 пациентов. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018;97(4):135–40. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-135-140. [Potapenko V.G., Skoryukova K.A., Lisukova E.V., Boychenko E.G., Kulibaba T.G. Mastocytosis in children: characteristic of a group of 111 patients. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2018;97(4):135–140. (In Russ.)].
13. Hartmann K., Escibano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., Alvarez-Twose I., Matito A., Broesby-Olsen S., Siebenhaar F., Lange M., Nidoszytko M., Castells M., Oude Elberink J.N.G., Bonadonna P., Zanotti R., Hornick J.L., Torrelo A., Grabbe J., Rabenhorst A., Nidoszytko B., Butterfield J.H., Gotlib J., Reiter A., Radia D., Hermine O., Sotlar K., George T.I., Kristensen T.K., Kluijn-Nelemans H.C., Yavuz S., Hägglund H., Sperr W.R., Schwartz L.B., Triggiani M., Maurer M., Nilsson G., Horny H.P., Arock M., Orfao A., Metcalfe D.D., Akin C., Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):35–45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
14. Horny H.P., Akin C., Arber D.A., Peterson L.C., Tefferi A., Metcalfe D.D., Bennett J.M., Bain B.J., Escibano L., Valent P. Mastocytosis. In: Swerdlow S., Campo E., Harris N. (eds.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th revise. Lyon, France: IARC Press, 2017.
15. Sebelesky C., Voith J., Karner D., Klein F., Voith P., Böck A. Internet use of parents before attending a general pediatric outpatient clinic: does it change their information level and assessment of acute diseases? *BMC Pediatr* 2016;16:129. doi: 10.1186/s12887-016-0677-8.
16. Méni C., Bruneau J., Georjain-Lavialle S., Le Saché de Peuffelhous L., Damaj G., Hadj-Rabia S., Fraitaig S., Dubreuil P., Hermine O., Bodemer C. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172(3):642–51. doi: 10.1111/bjd.13567.
17. Akoglu G., Erkin G., Cakir B., Boztepe G., Sahin S., Karaduman A., Atakan N., Akan T., Kolemen F. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(8):969–73. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01696.x.
18. Kiszewski A.E., Durán-Mckinster C., Orozco-Covarrubias L., Gutiérrez-Castrellón P., Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(3):285–90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00830.x.
19. Schena D., Galvan A., Tessari G., Girolomoni G. Clinical features and course of cutaneous mastocytosis in 133 children. *Br J Dermatol* 2016;174(2):411–3. doi: 10.1111/bjd.14004.
20. Caplan R.M. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol* 1963;87:146–57. doi: 10.1001/archderm.1963.01590140008002.
21. Ben-Amitai D., Metzker A., Cohen H.A. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005;7(5):320–2. PMID: 15909466.
22. Valent P., Akin C., Escibano L., Födinger M., Hartmann K., Brockow K., Castells M., Sperr W.R., Kluijn-Nelemans H.C., Hamdy N.A., Lortholary O., Robyn J., van Doormaal J., Sotlar K., Hauswirth A.W., Arock M., Hermine O., Hellmann A., Triggiani M., Nidoszytko M., Schwartz L.B., Orfao A., Horny H.P., Metcalfe D.D. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37(6):435–53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
23. Hannaford R., Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001;42(1):15–21. doi: 10.1046/j.1440-0960.2001.00466.x.
24. Matito A., Morgado J.M., Sánchez-López P., Álvarez-Twose I., Sánchez-Muñoz L., Orfao A., Escibano L. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167(1):47–56. doi: 10.1159/000436969.
25. Мастоцитоз у взрослых и детей. Рекомендации для пациентов и их близких. [Электронный ресурс]: <http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/703-mastotsitoz-u-detej-i-vzroslykh-rekomendatsii-dlya-patsientov-i-ikh-blizkikh.html>. [Mastocytosis in adults and children. Recommendations for patients and their loved ones. [Electronic resource]: <http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/703-mastotsitoz-u-detej-i-vzroslykh-rekomendatsii-dlya-patsientov-i-ikh-blizkikh.html>. (In Russ.)].
26. О мастоцитозе из первых рук. Видеозапись мероприятия [Электронный ресурс]: <http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/704-o-mastotsitoze-iz-pervykh-ruk-videotranslyatsiya.html>. [About mastocytosis at first hand. Video recording of the event [Electronic resource]: <http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/704-o-mastotsitoze-iz-pervykh-ruk-videotranslyatsiya.html>. (In Russ.)].
27. Roupe G. Urticaria pigmentosa and sunlight. *J Am Acad Dermatol* 1987;16(2 Pt 1):387–8. doi: 10.1016/S0190-9622(87)80134-2.

Опыт ведения больных саркомой Юинга детского и подросткового возраста в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Д.Ю. Юрченко, С.А. Кузнецов, Ю.Ю. Козель, Е.М. Франциянц, Г.А. Мкртчян, Е.Е. Пак,
М.В. Старжецкая, А.И. Беспалова, О.П. Поповян, О.В. Козюк, В.В. Дмитриева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России;
Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контактные данные: Дарья Юрьевна Юрченко dasha_yurchenko_2013@mail.ru

Актуальность. Одну из лидирующих позиций среди злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата у детей и подростков в последнее время стала занимать саркома Юинга (СЮ). Прогноз пациентов, страдающих данной онкопатологией, остается крайне неблагоприятным даже при условии отсутствия отдаленных метастазов и своевременного начала противоопухолевого лечения. Авторами представлен 10-летний опыт ведения пациентов детского и подросткового возраста с СЮ в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты детского и подросткового возраста с диагнозом СЮ I–IV стадий различных локализаций, проходившие лечение в условиях отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2009 по 2019 г. Проводили анализ 2- и 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у пациентов, получавших комбинированное и комплексное противоопухолевое лечение при различных формах диссеминации опухолевого процесса согласно протоколу EURO-EWING 2008, который включал проведение нео- и адъювантной полихимиотерапии, в том числе высокодозной, радикального хирургического лечения, а также лучевой терапии.

Результаты. Медиана 5-летней ОВ и БСВ в общей группе исследуемых составила 60 и 17 мес соответственно. Показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ у пациентов общей группы составили 80,6 % и 56,7 %, 38,6 % и 10,6 % соответственно. Объем проведенного противоопухолевого лечения, а также пол пациента и форма распространенности опухолевого процесса не оказывали значимого влияния на показатели ОВ и БСВ ($p > 0,05$). При этом шансы заболеть СЮ у мальчиков были статистически значимо выше в 2,2 раза по сравнению с девочками (95 % доверительный интервал 1,1–4,3).

Заключение. Полученные показатели ОВ и БСВ свидетельствуют о неудовлетворительных результатах противоопухолевой терапии и крайне высокой агрессивности биологического поведения опухоли вне зависимости от формы распространения опухолевого процесса.

Ключевые слова: саркома Юинга, дети, лечение, выживаемость

Для цитирования: Юрченко Д.Ю., Кузнецов С.А., Козель Ю.Ю., Франциянц Е.М., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П., Козюк О.В., Дмитриева В.В. Опыт ведения больных саркомой Юинга детского и подросткового возраста в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):26–34.

The experience of managing children and adolescents with Ewing's sarcoma in the Pediatric Oncology Department of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology", Ministry of Health of Russia

D. Yu. Yurchenko, S. A. Kuznetsov, Yu. Yu. Kozel, E. M. Frantsiyants, G. A. Mkrtchyan, E. Ye. Pak,
M. V. Starzhetskaya, A. I. Bepalova, O. P. Popovyan, O. V. Kozuk, V. V. Dmitrieva

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

Relevance. One of the leading positions among malignant tumors of the musculoskeletal system in children and adolescents has recently begun to be occupied by Ewing's sarcoma (ES). The prognosis of patients suffering from this oncosology remains extremely unfavorable even in the absence of distant metastases and timely initiation of antitumor treatment. The authors present 10 years of experience in the management of pediatric and adolescent patients with ES in the pediatric oncology department of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Materials and methods. The study included pediatric and adolescent patients diagnosed with ES of I–IV stages of various localizations, who were treated in the Pediatric Oncology Department of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia in the period from 2009 to 2019. We analyzed 2- and 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival in patients who received combined and complex antitumor treatment for various forms of tumor dissemination according to the EURO-EWING 2008 protocol, which included neo- and adjuvant polychemotherapy, including high-dose, radical surgical treatment, and also radiation therapy.

Results. The median 5-year OS and EFS in the general group of the studied formulations was 60 and 17 months, respectively. The indicators of 2- and 5-year OS and EFS in patients of the general group were 80.6 % and 56.7 %, 38.6 % and 10.6 %, respectively. The volume of the performed antitumor treatment, as well as the form of the advanced tumor process, did not have a significant effect on OS and EFS indicators ($p > 0.05$). At the same time, the chances of developing ES in boys were statistically significantly higher by 2.2 times in comparison with girls (95 % confidence interval 1.1–4.3).

Conclusion. The obtained OS and EFS indices indicate unsatisfactory results of anticancer therapy and extremely high aggressiveness of the biological behavior of the tumor, regardless of the form of spread of the tumor process.

Key words: Ewing's sarcoma, children, treatment, survival

For citation: Yurchenko D.Yu., Kuznetsov S.A., Kozel Yu.Yu., Frantsiyants E.M., Mkrtchyan G.A., Pak E.Ye., Starzhetskaya M.V., Bepalova A.I., Popovyan O.P., Kozuk O.V., Dmitrieva V.V. The experience of managing children and adolescents with Ewing's sarcoma in the Pediatric Oncology Department of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology", Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):26–34.

Информация об авторах

Д.Ю. Юрченко: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-код: 8008-0113

С.А. Кузнецов: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: kuznecov1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5028-1344>, SPIN-код: 4104-3755

Ю.Ю. Козель: д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: lironco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-код: 6923-7360

Е.М. Франциянц: д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: rnoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-код: 9427-9928

Г.А. Мкртчян: врач высшей категории, врач-детский онколог, детский хирург отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: bonya.belaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN-код: 1861-5165

Е.Е. Пак: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: pak.19101982@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2227-5737>, SPIN-код: 8750-9120

М.В. Старжецкая: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: starzhecckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-0661>, SPIN-код: 7855-2512

А.И. Беспалова: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: beshpalova_a.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-7600>, SPIN-код: 6779-1744

О.П. Поповян: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-код: 5191-3429

О.В. Козук: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-код: 1962-1920

В.В. Дмитриева: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-код: 4416-7947

Information about the authors

D.Yu. Yurchenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-code: 8008-0113

S.A. Kuznetsov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuznecov1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5028-1344>, SPIN-code: 4104-3755

Yu.Yu. Kozel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology No. 1 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lironco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-code: 6923-7360

E.M. Frantsiyants: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: rnoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-code: 9427-9928

G.A. Mkrtchyan: Doctor of the Highest Category, Pediatric Surgeon, Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bonya.belaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN-code: 1861-5165

E.Ye. Pak: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pak.19101982@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2227-5737>, SPIN-code: 8750-9120

M.V. Starzhetskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: starzhecckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-0661>, SPIN-code: 7855-2512

A.I. Beshpalova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: beshpalova_a.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-7600>, SPIN-code: 6779-1744

O.P. Popovyan: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-code: 5191-3429

O.V. Kozuk: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-code: 1962-1920

V.V. Dmitrieva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-code: 4416-7947

Вклад авторов

Д.Ю. Юрченко: сбор данных, разработка дизайна статьи и автоматизированной базы данных, анализ научного материала, ведение больных, написание текста рукописи

С.А. Кузнецов: научная редакция статьи, ведение больных, участие в разработке дизайна статьи и сборе научного материала

Ю.Ю. Козель: участие в разработке дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Е.М. Франциянц: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Г.А. Мкртчян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных

Е.Е. Пак: ведение больных, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами, анализ научного материала

А.И. Беспалова, М.В. Старжецкая, О.П. Поповян: ведение больных, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами

О.В. Козук, В.В. Дмитриева: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Authors' contributions

D. Yu. Yurchenko: data collection, article design development and an automated database, analysis of scientific material, case management, writing the text of the article

S.A. Kuznetsov: scientific edition of the article, case management, participation in the article design development and collection of scientific material

Yu. Yu. Kozel: participation in the article design development, analysis of scientific material, scientific edition of the article

E.M. Frantsiants: analysis of scientific material, scientific edition of the article

G.A. Mkrtchyan: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained

E. Ye. Pak: case management, processing and provision of patient observation data, analysis of scientific material

A.I. Bepalova, M.V. Starzhetskaya, O.P. Popovyan: case management, processing and provision of patient observation data

O.V. Kozuk, V.V. Dmitrieva: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual content

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 рамках общей структуры онкопатологии детского и подросткового возраста особое место занимают высокозлокачественные опухоли опорно-двигательного аппарата. Одной из наиболее часто встречающихся злокачественных неоплазм костей и мягких тканей является саркома Юинга (СЮ). Данная опухоль составляет 10–15 % всех первичных злокачественных опухолей костной ткани и является 2-й по частоте встречаемости после остеогенной саркомы [1–3].

К наиболее значимым эпидемиологическим особенностям СЮ относят пол, возраст, расовую принадлежность пациентов, а также высокую агрессивность биологического поведения опухоли. В подавляющем большинстве случаев СЮ возникает именно в первом десятилетии жизни и несколько реже во втором, в свою очередь, у пациентов более зрелого возраста данная патология встречается не столь часто и имеет тенденцию единичных случаев. В научном сообществе широко освещены сведения, подтверждающие факт наиболее частого возникновения СЮ у мальчиков в сравнении с пациентами женского пола, что, как полагают, может быть напрямую связано с особенностями полового созревания, в частности с особенностями изменения иммунного и гормонального статуса пациентов [4, 5]. Примечательным также является тот факт, что, по данным различных международных исследований, СЮ в большинстве случаев встречается у европеоидов и практически полностью отсутствуют случаи возникновения данной патологии у выходцев из Африки и Азии, что, вероятно, связано с расовыми особенностями наследования генома [5]. Отличительной особенностью СЮ у детей являются различные возрастные периоды манифестации заболевания, что проявляется в четкой тенденции роста случаев возникновения данного заболевания у пациентов как детского, так и подросткового возраста.

В общемировой клинической практике, в том числе в Российской Федерации, в настоящее время специализированное лечение больных СЮ реализуется в соответствии с европейскими программами лечения, в частности это EURO-EWING 2012 и EURO-EWING 2008. Характер данного лечения у пациентов детского и подросткового возраста носит комплексный под-

ход и реализуется с использованием многокурсовой полихимиотерапии (ПХТ), включая селективное применение по строгим показаниям высокодозной ПХТ (ВДПХТ) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток, радикального хирургического лечения, а также лучевой терапии (ЛТ). Однако, несмотря на применение столь мощного пула комплексной терапии, эффективность и результаты лечения остаются предметом для спорных дискуссий. Так, по данным различных авторов, показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с СЮ после завершения лечения колеблются в пределах от 40 до 68 % [6, 7]. Однако наряду с этим в литературе освещены данные, свидетельствующие, что 5-летняя ОВ пациентов напрямую коррелирует со степенью распространения опухолевого процесса, в частности установлено, что у больных с локализованными формами СЮ 5-летняя ОВ стремится к 70 %, а у пациентов с метастатическими или рецидивирующими опухолями едва достигает 20 % [8]. В настоящем исследовании проанализирован 10-летний опыт ведения пациентов с диагнозом СЮ различной локализации и степени распространенности опухолевого процесса в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Пациенты и методы

Пациенты и дизайн исследования

В наше исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом СЮ различных локализаций I–IV стадий, проходивших лечение в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. Критерии исключения из исследования: возраст старше 18 лет, наличие у больного первично-множественного опухолевого процесса, ранее проводимое специализированное лечение, не соответствующее программе лечения СЮ (EURO-EWING 2008).

На момент первичного обращения пациентов за специализированной медицинской помощью генерализация опухолевого процесса была диагностирована у 41 (61,2 %) ребенка, локализованный и местно-распространенный опухолевый процесс выявлен у 26 (38,8 %). Верификация опухолевого процесса

осуществлялась посредством проведения основной массе пациентов трепано- и core-биопсии первичного опухолевого субстрата, в случаях отсутствия безопасной траектории и/или труднодоступной локализации опухоли больным выполнялась открытая биопсия. Диагноз устанавливался посредством морфологического исследования материала первичной опухоли с последующим обязательным проведением иммуногистохимического исследования. Таким образом, у 50 (74,6 %) пациентов морфологически и иммуногистохимически был подтвержден классический вариант СЮ, в остальных 17 (25,4 %) случаях наблюдалась морфологическая картина примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭО).

В соответствии с распространенностью опухолевого процесса все пациенты были стадированы следующим образом: с I стадией опухолевого процесса на момент установления диагноза было 2 (2,9 %) ребенка, со II – 21 (31,4 %), с III – 3 (4,5 %), с IV – 41 (61,2 %) пациент. В зависимости от формы распространения СЮ больные из общей когорты были поделены на 2 группы. Группу с локализованным опухолевым процессом составили 26 (38,8 %) пациентов, имевших I–II стадию заболевания, а также местно-распространенный процесс (III стадия). В свою очередь, в группу с генерализованной формой СЮ отнесен 41 (61,2 %) больной с наличием отдаленных метастатических очагов и/или поражением лимфатического аппарата. У 25 (37,3 %) пациентов первичная опухоль локализовалась в длинных трубчатых костях верхних и нижних конечностей, у 25 (37,3 %) детей первичный очаг располагался в плоских костях скелета (кости таза, лопатка, ребра, кости черепа) и у 17 (25,4 %) больных наблюдалась мягкотканная форма СЮ – ПНЭО, поразившая мягкие ткани различных локализаций. Подробные характеристики пациентов приведены в таблице.

В подавляющем большинстве случаев в роли метастатических ниш выступали легкие, кости скелета и костный мозг. Также в единичных наблюдениях встречалось вторичное поражение головного мозга, а также регионарного лимфатического аппарата. Однако следует отметить, что факт поражения лимфатических коллекторов во всех случаях был ассоциирован с выраженным мягкотканым компонентом опухоли и/или наличием мягкотканной формы заболевания – ПНЭО (см. таблицу и рис. 1).

В общей когорте пациентов манифестация заболевания наблюдалась в различные возрастные периоды, в соответствии с которыми все пациенты были поделены на соответствующие группы: 1-ю группу составили 12 (17,9 %) детей в возрасте от 0 до 4 лет, из них 10 мальчиков и 2 девочки; 2-ю группу пациентов представили 24 (35,8 %) ребенка в возрасте от 5 до 10 лет, из них 14 мальчиков и 10 девочек; в 3-ю группу вошел 31 (46,3 %) ребенок в возрасте 12–17 лет, из них 16 мальчиков и 15 девочек (см. таблицу и рис. 2). Также в зависимости от формы распространения опу-

Характеристика пациентов, получивших противоопухолевое лечение
Characteristics of patients received antitumor treatment

Характеристика <i>Characteristic</i>	Абсолютное число паци- ентов, <i>n</i> <i>Absolute number of patients, n</i>	Относитель- ное число пациентов, % <i>Relative number of patients, %</i>
Пол <i>Gender</i>		
мужской <i>male</i>	40	59,8
женский <i>female</i>	27	40,2
Возраст на момент постановки диагноза <i>Age at the time of diagnosis</i>		
1-я группа, возраст 0–4 года <i>first group, age from 0–4 years</i>	12	17,9
2-я группа, возраст 5–10 лет <i>second group, age from 5–10 years</i>	24	35,8
3-я группа, возраст 12–17 лет <i>third group, age from 12–17 years</i>	31	46,3
Стадия на момент постановки диагноза <i>Stage at the time of diagnosis</i>		
I	2	2,9
II	21	31,4
III	3	4,5
IV	41	61,2
Форма распространенности опухолевого процесса <i>The form of the prevalence of the tumor process</i>		
локализованная форма <i>localized form</i>	26	38,8
локализованный (I–II) опухолевый процесс <i>localized (I–II) tumor process</i>	23	34,3
местно-распространенный (III) опухолевый процесс <i>locally common (III) tumor process</i>	3	4,5
генерализованная форма (IV) <i>generalized form (IV)</i>	41	61,2
Гистологический вариант <i>Morphology</i>		
классическая СЮ <i>classic ES</i>	50	74,6
ПНЭО <i>primitive neuroectodermal tumor</i>	17	25,4
Локализация первичной опухоли <i>Localization of the primary tumor</i>		
длинные трубчатые кости <i>long tubular bones</i>	25	37,3
плоские кости <i>flat bones</i>	25	37,3
мягкие ткани <i>soft tissue</i>	17	25,4
Локализация метастатических очагов (<i>n</i> = 41) <i>Localization of metastatic foci (n = 41)</i>		
легкие <i>lungs</i>	19	46,3
кости <i>bones</i>	8	19,5
костный мозг <i>bone marrow</i>	2	4,9
лимфатический аппарат <i>lymph nodes</i>	2	4,9
головной мозг <i>brain</i>	2	4,9
множественные сочетанные мета- стазы <i>multiple combined metastases</i>	8	19,5

Структура метастатических ниш у пациентов с IV стадией заболевания
Structure of metastatic niches in patients with stage IV disease

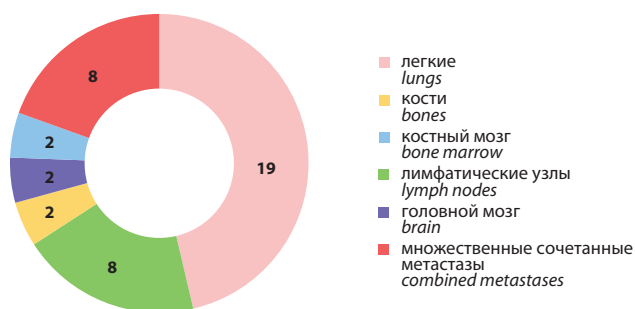


Рис. 1. Распределение пациентов с учетом локализации метастатических очагов

Fig. 1. Distribution of patients depending on localization of metastatic foci

холевого процесса наблюдались следующие половозрастные особенности манифестации заболевания: на момент постановки диагноза средний возраст у мальчиков с локализованной формой составил 9,3 года, у девочек — 11 лет; у пациентов, имевших генерализованный опухолевый процесс, данные показатели практически не отличались — у мальчиков средний возраст на момент установления диагноза составил 10,6 года, у девочек — 11,7 года.

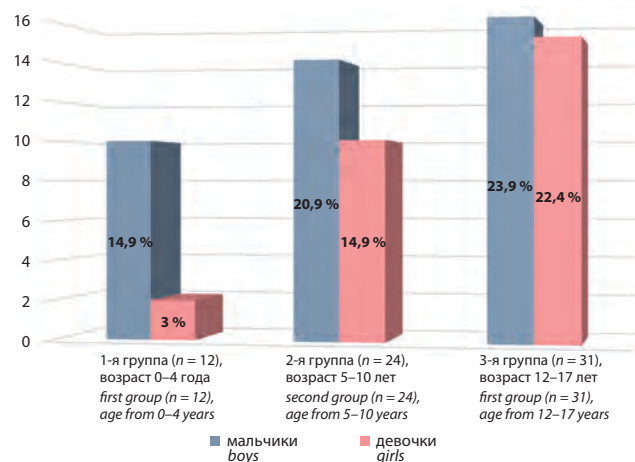


Рис. 2. Структура возрастных периодов манифестации заболевания в зависимости от гендерных различий

Fig. 2. The structure of age periods of disease manifestation depending on gender differences

Все пациенты получали программную терапию согласно европейскому протоколу лечения EURO-EWING 2008. Данное программное лечение осуществлялось до 2019 г. включительно и предусматривало проведение многокурсовой неoadъювантной ПХТ в режиме VIDE (6 курсов с винкристином (1,5 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1), ифосфамидом (3,0 г/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1), доксорубицином (20 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1), этопозидом (150 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1)) и адъювантной ПХТ в зависимости от гендерной принадлежности в режимах VAC/VAI (8 курсов с винкристином (1,5 мг/м²/сут в/в в день –1), дактиномицином (0,75 мг/м²/сут в/в в дни –2, –1), циклофосфамидом (1500 мг/м²/сут в/в в дни –2, –1)/

ифосфамидом (3,0 г/м²/сут в дни –2, –1), а также радикального хирургического лечения и ЛТ как на область первичной опухоли, так и на зоны метастатического поражения. Планирование объема лечения больных СЮ осуществлялось в соответствии со стадией распространенности опухолевого процесса, локализацией первичной опухоли и половой принадлежностью пациентов. В период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. комплексное лечение получили всего 36 (53,7 %) человек от общего числа пациентов. Следует отметить, что 2 пациентам выполнено проведение ВДПХТ в режимах TREOMEL с треосульфамом (12 г/м² в/в в дни –5, –4, –3) и мелфаланом (140 мг/м² в/в в день –2) и BUMEL с бусульфамом (1 мг/кг перорально в дни –6, –5, –4, –3) и мелфаланом (140 мг/м² в/в в день –2) с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток.

После завершения циклов ПХТ и радикального хирургического лечения всем пациентам осуществлялось проведение дистанционной ЛТ (ДЛТ) как непосредственно на область первичного опухолевого субстрата, так и на зоны метастатического поражения. Стандартная суммарная очаговая доза (СОД) на область первичной опухоли составила от 45 до 54 Гр (5 фракций в неделю по 1,8 Гр). На зоны, где сокращение опухоли составило менее 30 %, проводили буст 15 Гр. В 2 случаях ДЛТ проводилась в дооперационном периоде ввиду сохранения нерезектабельных размеров первичной опухоли после ПХТ и ее анатомически неблагоприятной локализации (кости таза). Пациентам с наличием отдаленного метастатического поражения легочной ткани, головного мозга также проводилась ЛТ на область вторичного поражения в режимах, соответствующих облучению критических областей: крупнокупольное облучение легких в СОД 15 Гр (5 фракций в неделю по 1,2 Гр) и облучение всего головного мозга в дозе 30 Гр (5 фракций в неделю по 2 Гр).

Комбинированное лечение с применением химиотерапевтического и хирургического лечения получил 31 (46,2 %) ребенок. Всего 2 детям в составе комплексной и комбинированной терапии была проведена ВДПХТ с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В случае прогрессии опухолевого процесса пациентам выполняли ПХТ линии резерва. В качестве лекарственной терапии 2-й и последующих линий применяли курсы по соответствующим схемам: TEM/IR с темозоломидом (100 мг/м²/сут в/в в дни –5, –4, –3, –2, –1) и ириноктаном (250 мг/м²/сут в/в в день –6), ICE с этопозидом (100 мг/м²/сут в дни –3, –2, –1), карбоплатином (200 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1) и ифосфамидом (3 г/м²/сут в дни –3, –2, –1). Причинами незавершенности комплексного лечения стали: инкурабельность пациентов, обусловленная рефрактерным течением СЮ с тотальной генерализацией опухолевого процесса, требующая паллиативного лечения и психосиндромной терапии, отказ родителей от проведения даль-

нейшей терапии, смерть пациента, а также установка эндопротезов, что стало противопоказанием к проведению дальнейшей ЛТ.

Ответ на терапию оценивали по результатам комплексного контрольного обследования: спиральная компьютерная рентгеновская томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, остеосцинтиграфия костей скелета, пункционная биопсия костного мозга не менее чем из 4 точек.

Статистические методы

Результаты ОВ и БСВ оценивались по кривым, построенным по методу Каплана–Майера. Показатели ОВ рассчитывались от момента первичного обращения пациента до даты его смерти от любой причины или момента последнего наблюдения.

БСВ оценивали с момента первичного обращения пациента до даты соответствующего негативного события (прогрессия опухолевого процесса, рецидив, смерть от любой причины).

Статистическая обработка полученной базы данных производилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic 26. Сравнение 2 независимых групп по качественному признаку проводили посредством построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для оценки влияния пола на возможность возникновения заболевания, а также формы распространенности опухолевого процесса на его неблагоприятный исход использовался расчет отношения шансов.

Результаты

При анализе результатов ОВ и БСВ в общей когорте больных ($n = 67$) медиана сроков наблюдения ОВ составила 60 мес, в то время как медиана БСВ у пациентов общей группы исследования составила лишь 17 мес. Двухлетняя и 5-летняя ОВ и БСВ у пациентов общей группы достигали 80,6 % и 56,7 %, 38,6 % и 10,6 % соответственно (рис. 3, 4).

При проведении сравнительного анализа между пациентами исследуемых возрастных групп статистически значимых различий выявить не удалось ($p > 0,05$), однако при сравнении больных по половому признаку в общей группе исследуемых было установлено значимое преобладание пациентов мужского пола ($p = 0,025$). На основании полученных результатов нами было установлено, что шансы заболеть СЮ у мальчиков были статистически значимо выше в 2,2 раза по сравнению с девочками (95 % доверительный интервал 1,1–4,3). Показатели ОВ и БСВ также имели некоторые различия в зависимости от половой принадлежности пациентов. Так, показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ у пациентов мужского пола в общей когорте достигали 80 % и 37 %, 55 % и 15 % соответственно. Наряду с этим у пациенток женского пола показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ в группе исследования составили 81,5 % и 43,1 %, 59,3 % и 7,0 % соответственно (рис. 5, 6). Несмотря

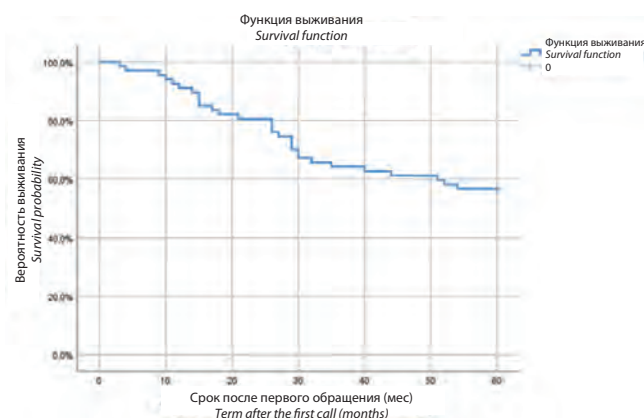


Рис. 3. ОВ в общей когорте больных СЮ

Fig. 3. OS in the general cohort of patients with ES

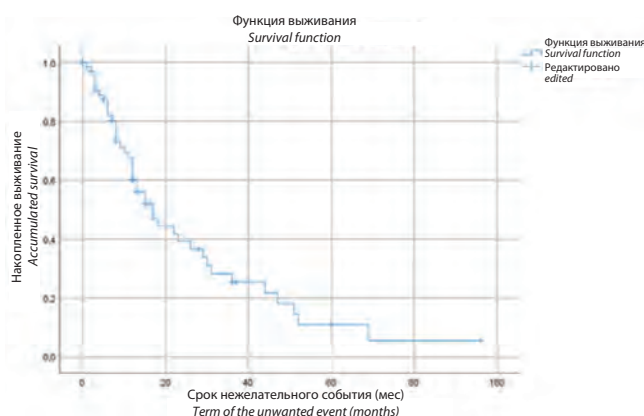


Рис. 4. БСВ в общей когорте больных СЮ

Fig. 4. EFS in the general cohort of patients with ES

на наличие общей тенденции к более продолжительному периоду как ОВ, так и БСВ у девочек в сравнении с мальчиками в общей когорте, статистически значимого влияния гендерного фактора на данные показатели в нашем исследовании проследить не удалось ($p > 0,05$).

При анализе ОВ и БСВ у пациентов с различными формами распространенности опухолевого процесса при СЮ нами были получены следующие результаты. Двухлетняя и 5-летняя ОВ и БСВ у пациентов с локализованной формой СЮ составили 96,2 % и 41,4 %, 73,1 % и 0 %. В свою очередь, показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ у пациентов с генерализованной формой были значительно ниже и составили 70,7 % и 37 %, 46,3 % и 14 %. Эти данные наглядно представлены на рис. 7, 8. Несмотря на тенденцию к существенному снижению показателей ОВ у пациентов с наличием отделенных метастатических очагов в сравнении с пациентами с локализованной формой СЮ, статистически значимого влияния формы распространенности опухолевого процесса на показатели ОВ у больных в общей когорте выявить не удалось ($p > 0,05$). Также данный фактор не оказывал статистически значимого влияния и на показатели БСВ у пациентов общей группы исследования ($p > 0,05$).

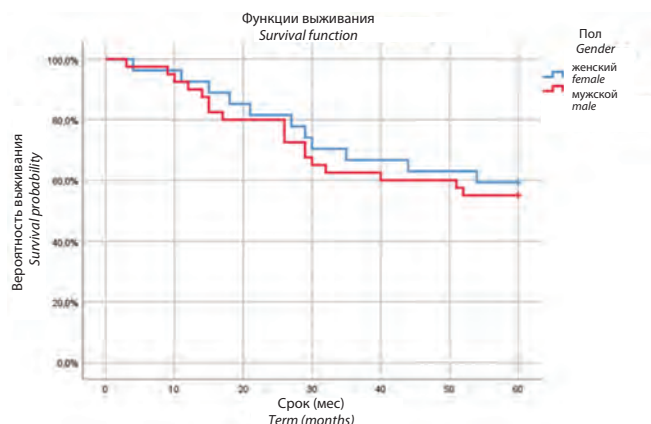


Рис. 5. ОВ у мальчиков и девочек в общей группе
Fig. 5. OS in boys and girls in the general group

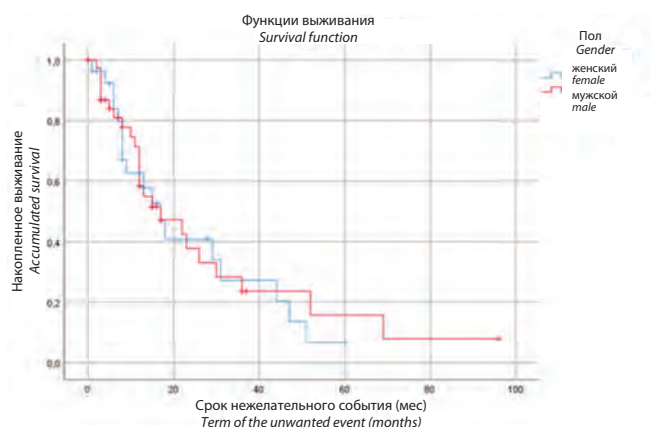


Рис. 6. БСВ у мальчиков и девочек в общей группе
Fig. 6. EFS in boys and girls in the general group

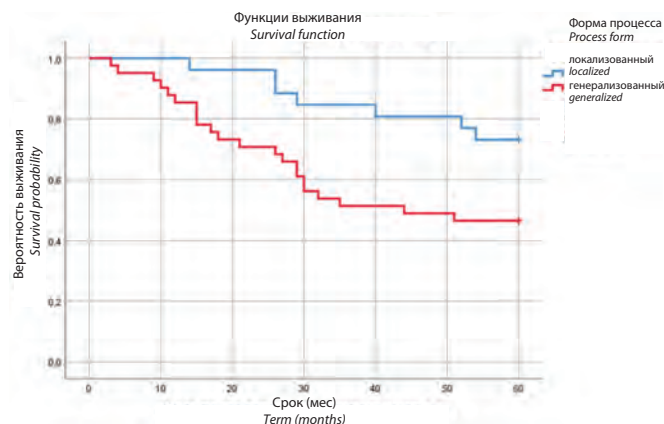


Рис. 7. ОВ в зависимости от формы распространения СЮ
Fig. 7. OS depending on the form of distribution of ES

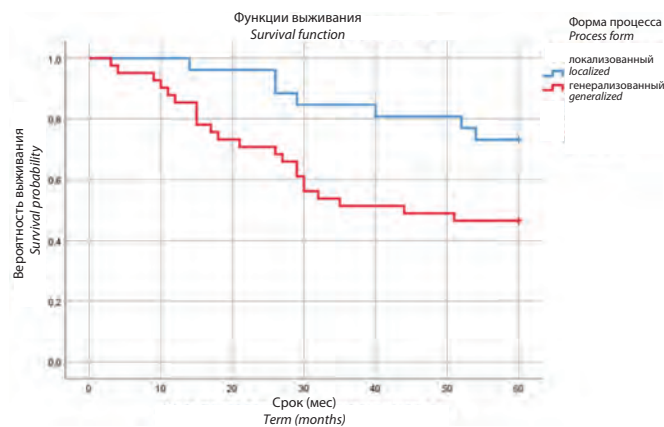


Рис. 8. БСВ в зависимости от формы распространения СЮ
Fig. 8. EFS depending on the form of distribution of ES

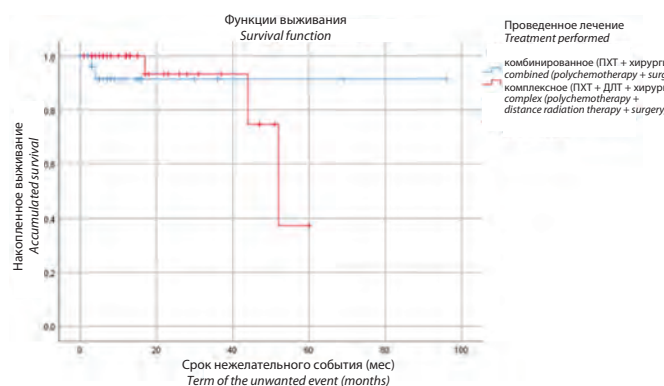


Рис. 9. БСВ у пациентов общей когорты в зависимости от проводимого объема лечения
Fig. 9. EFS in patients of the general cohort depending on the volume of treatment

При проведении сравнительного анализа между группами пациентов с локализованной и диссеминированной формой СЮ нами также установлено, что непосредственно у пациентов с локализованной формой опухолевого процесса шансы умереть были статистически значимо в 3,2 раза ниже, чем у пациентов с генерализованной формой (95 % доверительный интервал 0,11–0,92).

Эффективность программной терапии по протоколу EURO-EWING 2008 у пациентов, получивших комплексное и комбинированное лечение, оценивалась на основании результатов продолжительности БСВ (рис. 9).

При проведении пациентам комплексного и комбинированного лечения показатели БСВ имели некоторые различия. Так, нами было установлено, что 2- и 5-летняя БСВ у больных, получивших комбинированное лечение, составила 47,4 % и 27,1 %, в свою очередь у комплексно пролеченных пациентов показатели 2- и 5-летней БСВ составили 34,7 % и 5,2 % соответственно, однако статистически значимого влияния объем проведенного лечения на показатели БСВ в нашем исследовании не оказывал ($p > 0,05$).

Обсуждение

Проведенный нами анализ пациентов детского и подросткового возраста продемонстрировал, что в целом показатели 5-летней ОВ и БСВ у девочек и мальчиков в общей когорте существенно не отличались (59,3 % и 7,0 % соответственно у девочек против 55 % и 15 % соответственно у мальчиков). В то же время, как показал сравнительный анализ, шансы на возникновение СЮ у пациентов мужского пола были статистически в 2,2 раза выше, нежели у девочек ($p = 0,025$). Полученные результаты соответствуют общемировым статистическим данным и свидетельствуют, вероятно, о нетривиальной роли гендерного фактора в предрасполагающих к возникновению СЮ процессах, при этом, как показывают многочисленные исследования, на агрессивность клинического течения опухоли при прочих равных условиях данный фактор существенного влияния не оказывает [1, 4, 5].

Наряду с этим показатели 5-летней ОВ у больных с локализованной формой СЮ оказались существенно выше в сравнении с пациентами, имевшими диссеминированную форму СЮ (73,1 % — с локализованной формой СЮ, 46,3 % — с генерализованной формой). В то же время показатель 5-летней БСВ у пациентов с исходным диссеминированным опухолевым процессом был несколько выше и составил 14 % против 0 % у больных с локализованной формой СЮ, что может свидетельствовать в пользу системного агрессивного характера течения опухолевого процесса и наличия циркулирующих микрометастазов даже при локализованных формах СЮ.

При анализе 5-летней БСВ в зависимости от проведенного лечения у пациентов общей группы исследования нами выявлено, что у больных, получивших комбинированное лечение, данный показатель составил 27,1 %, в то время как 5-летняя БСВ у комплексно пролеченных пациентов оказалась значительно ниже и составила лишь 5,2 %. Как мы полагаем, данные результаты, вероятно, могут являться подтверждением того, что проводимое специализированное лечение реализует не только противоопухолевые эффекты, но также способствует формированию более резистентной опухолевой модели, что находит свое отражение в приобретении агрессивного клинического течения СЮ даже у пациентов с исходной локализованной формой опухолевого процесса. Однако выполненный в нашем исследовании анализ показал, что объем проведенного лечения на показатели БСВ в общей когорте пациентов статистически значимого влияния не оказывал ($p > 0,05$).

Заключение

С течением времени противоопухолевая терапия СЮ претерпела целый ряд ключевых эволюционных изменений. И если еще в прошлом столетии показатель смертности при данной опухоли достигал 100 %, то в настоящее время благодаря комплексному мультимодальному подходу в лечении данной онкопатологии отмечается, несомненно, значимый прогресс. Однако недостаточная эффективность действующей программной терапии в лечении больных СЮ по причине неудовлетворительных результатов по-прежнему остается одной из актуальных нерешенных проблем в рамках детской онкологии.

Несмотря на соответствие полученных нами результатов ОВ у больных СЮ общемировым статистическим данным, в целом сохраняется тревожная тенденция к сокращению продолжительности жизни у таких пациентов даже на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Подтверждением этому также явились и неудовлетворительные показатели беспрогрессивной выживаемости у больных СЮ, которые свидетельствуют о том, что даже несмотря на своевременно начатое специализированное лечение согласно протоколу EURO-EWING 2008, быстрая генерализация вне зависимости от формы распространения опухолевого процесса остается одной из острейших проблем в лечении пациентов с данной онкопатологией. Вероятно, это может быть связано с тенденцией к системной форме течения СЮ и наличием уже имеющихся, клинически не определяемых стандартными методами обследования микрометастазов у пациентов, имеющих в том числе и локализованную форму процесса. Все это диктует острую необходимость поиска новых возможностей ранней лабораторной диагностики прогнозирования диссеминации опухолевого процесса и усовершенствования терапевтических подходов в лечении данной высокозлокачественной онкопатологии [9]. Так, разработка и активное внедрение в клиническую практику новых подходов в противоопухолевой лекарственной терапии в последние десятилетия уже внесли огромный вклад в улучшение результатов лечения при различных злокачественных процессах как во взрослой, так и в детской онкологической практике. Особенно перспективным, на наш взгляд, показало себя направление иммунотерапии злокачественных опухолей, в частности при лечении СЮ [10–12]. Таким образом, мы полагаем, что усовершенствование уже имеющихся терапевтических подходов и внедрение новых путей для воздействия на опухолевый процесс при СЮ позволит не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно повысить продолжительность их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самбунова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. Вопросы современной педиатрии 2019;18(4):257–63. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042. [Samburova N.V., Pimenov I.A., Zhevak T.N., Litvitsky P.F. Ewing's sarcoma: molecular genetic mechanisms of pathogenesis. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2019;18(4):257–63. (In Russ.)].
- Васильев Н.В., Полетаева С.В., Табакаев С.А., Тюкалов Ю.И., Перельмутер В.М. Саркома Юинга: особенности лимфогенного метастазирования и факторы прогноза. Сибирский онкологический журнал 2019;18(5):29–37. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-29-37. [Vasilyev N.V., Poletaeva S.V., Tabakaev S.A., Tyukalov Yu.I., Perelmutter V.M. Ewing sarcoma: features of lymphogenous metastasis and prognostic factors. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(5):29–37. (In Russ.)].
- Kridis W.B., Toumi N., Chaari H., Khanfir A., Ayadi K., Keskes H., Boudawara T., Daoud J., Frikha M. A Review of Ewing Sarcoma Treatment: Is it Still a Subject of Debate? Rev Recent Clin Trials 2017;12(1):19–23. doi: 10.2174/1574887112666170120100147.
- Negru M.E., Sponghini A.P., Rondonotti D., Platini F., Giavarra M., Forti L., Lombardi M., Masini L., Boldorini R., Galetto A. Primary Ewing's sarcoma of the sinonasal tract, eroding the ethmoid and sphenoid sinus with intracranial extension: a rare case report. Mol Clin Oncol 2015;3(4):807–10. doi: 10.3892/mco.2015.548.
- Karski E.E., McIlvaine E., Segal M.R., Krailo M., Grier H.E., Granowetter L., Womer R.B., Meyers P.A., Felgenhauer J., Marina N., DuBois S.G. Identification of discrete prognostic groups in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2016;63(1):47–53. doi: 10.1002/pbc.25709.
- Muratori F., Totti F., Cuomo P., Beltrami G., Matera D., Tamburrini A., Capanna R., Roselli G., Campanacci D.A. Multimodal Treatment in Pelvic Ewing Sarcoma: A Prognostic Factor Analysis. Surg Technol Int 2019;34:489–96. PMID: 30888673.
- Martin E., Senders J.T., Ter Wengel P.V., Smith T.R., Broekman M.L.D. Treatment and survival of osteosarcoma and Ewing sarcoma of the skull: a SEER database analysis. Acta Neurochir (Wien) 2019;161(2):317–25. doi: 10.1007/s00701-018-3754-y.
- 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.
- Кит О.И., Юрченко Д.Ю., Ульянова Е.П., Бурцев Д.В., Кузнецов С.А., Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П. ZEB1 как дополнительный предиктор опухолевой прогрессии при саркоме Юинга. Результаты морфологического исследования на популяции детского и подросткового возраста. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):39–46. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-39-46. [Kit O.I., Yurchenko D.Yu., Ulyanova E.P., Burtsev D.V., Kuznetsov S.A., Sagakyants A.B., Frantsiyants E.M., Mkrtychyan G.A., Pak E.Ye., Starzhetskaya M.V., Bepalova A.I., Popovyan O.P. ZEB1 as an additional predictor of tumor progression in Ewing's sarcoma. Results of a morphological study on a population of children and adolescents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):39–46. (In Russ.)].
- Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). Южно-Российский онкологический журнал 2020;1(2):36–45. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-5. [Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer 2020;1(2):36–45. (In Russ.)].
- Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(3):173–8. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
- Subbiah V., Anderson P. Targeted Therapy of Ewing's Sarcoma. Sarcoma 2011;2011:686985. doi: 10.1155/2011/686985.

Статья поступила в редакцию: 26.02.2021. Принята в печать: 10.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 26.02.2021. Accepted for publication: 10.04.2021.

Мультимерный анализ фактора Виллебранда: новые диагностические возможности

А.В. Полетаев¹, Е.А. Серёгина^{1,2}, А.В. Пшонкин¹, Н.А. Карамян¹,
Д.В. Фёдорова¹, С.А. Плясунова¹, П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30

Контактные данные: Александр Владимирович Полетаев poletaev_alexandr@mail.ru

Актуальность. Мультимерный анализ (МА) является важнейшим инструментом в диагностике болезни Виллебранда (БВ). Существующие методики МА являются сложными, не стандартизованными, занимают много времени.

Цель исследования — оценить диагностические возможности автоматизированного метода МА фактора фон Виллебранда (vWF).

Материалы и методы. Исследованы образцы плазмы здоровых добровольцев, а также пациентов с установленным типом БВ и приобретенным синдромом Виллебранда (СВ). Для постановки типа БВ выполнялись следующие лабораторные тесты: антиген vWF; ристоцетин-кофакторная активность vWF; коллаген-связывающая активность vWF; тест ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов; активность фактора VIII, фактор VIII-связывающая и коллаген-связывающая способности vWF. МА проводился с использованием набора HYDRAGEL 5 von Willebrand Multimers на автоматическом анализаторе Hydrasys 2. Интерпретация распределения мультимеров vWF в геле проводилась визуально: выявлялись высокомолекулярные, промежуточные и низкомолекулярные формы.

Результаты. У здоровых добровольцев было выявлено 9–12 протомеров с нормальным распределением, аналогичным контролем. У пациентов с 1-м типом БВ наблюдалось относительное уменьшение интенсивности мультимерных полос с сохранением их нормального распределения. У пациентов с 3-м типом БВ отмечалось полное отсутствие мультимерного сигнала на геле. У пациентов с 2А типом отсутствовали высоко- и среднемолекулярные мультимеры; у пациентов с 2М и 2N типами БВ на фоне измененных функциональных свойств vWF распределение мультимеров соответствовало нормальному. У большинства пациентов с СВ не выявлено нарушения распределения мультимеров, однако у части больных наблюдались изменения в виде некоторого снижения больших мультимерных форм в фореграмме.

Выводы. МА позволил визуализировать различные типы БВ, метод удобен в применении и может быть использован для определения подтипа болезни. Однако только полная панель тестов позволит с высокой точностью типировать БВ.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, синдром Виллебранда, фактор, диагностика, мультимерный анализ, электрофорез

Для цитирования: Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Пшонкин А.В., Карамян Н.А., Фёдорова Д.В., Плясунова С.А., Жарков П.А. Мультимерный анализ фактора Виллебранда: новые диагностические возможности. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):35–41.

Von Willebrand factor multimeric assay: novel diagnostics capabilities

A.V. Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,2}, A.V. Pshonkin¹, N.A. Karamyan¹, D.V. Fedorova¹, S.A. Plyasunova¹, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Introduction. Distinguishing between Von Willebrand disease (vWD) types often requires multimer gel analysis. The current techniques for vWF multimer structure are manual, complicated, non-standardized and time consuming. **The aim of this study** was to evaluate diagnostic capabilities of new automated vWF multimer screening assay.

Materials and methods. Children with vWD, acquired von Willebrand Syndrome (aVWS) and 8 healthy donors as a control group were enrolled in this study. Von Willebrand factor antigen (vWF Ag); ristocetin cofactor activity (VWF:Rco); vWF collagen binding (VWF:CB); ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA); factor VIII clotting activity (FVIII:C) and vWF factor VIII binding activity (vWF:FVIIIb) were performed to evaluate vWD. Multimer analysis was carried out using the commercial HYDRAGEL 5 von Willebrand Multimers kit on semi-automatic gel electrophoresis instrument HYDRASYS (SEBIA).

Results. The samples from control group had 9–12 bands of vWF multimers with the same distribution as control plasma. Patients with type I vWD had the proportional decrease in the intensity of the bands with preservation of the normal distribution of the band. Patients with type III vWD reveal the complete absence of the multimer bands on the gel. Multimer analysis in type IIA shows the absence of high molecular weight multimer bands. In other patients the distribution of vWF multimers was normal against the changes in functional properties of vWF (types IIM, N). Most of the children with aVWS also revealed normal distribution of vWF multimers, however, in some patients, the slight decrease in large multimeric forms was observed visually on the gel.

Conclusion. Multimer analysis allows to visualize the multimer distribution in various types of von Willebrand disease. The method is easy to perform and can be useful for distinguishing between the subtypes of vWD. But only the full test panel including genetic tests would allow the differentiation of vWD types with high precision.

Key words: von Willebrand disease, Willebrand syndrome, factor, diagnosis, multimeric assay, electrophoresis

For citation: Poletaev A.V., Seregina E.A., Pshonkin A.V., Karamyan N.A., Fedorova D.V., Plyasunova S.A., Zharkov P.A. Von Willebrand factor multimeric assay: novel diagnostics capabilities. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):35–41.

Информация об авторах

А.В. Полетаев: заведующий лабораторией клинического гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

Е.А. Серёгина: научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, стажер-исследователь Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

А.В. Пшонкин: к.м.н., заведующий стационаром кратковременного лечения НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Pshonkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

Н.А. Карамян: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: natalia.karamyan@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

Д.В. Фёдорова: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, младший научный сотрудник группы исследования гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

С.А. Плясунова: к.м.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Svetlana.Plyasunova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель группы исследования гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Information about the authors

A.V. Poletaev: Head of the Laboratory of Clinical Hemostasis Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

E.A. Seregina: Research Associate Laboratory of Clinical Hemostasis of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Research Assistant Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

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@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

N.A. Karamyan: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: natalia.karamyan@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

D.V. Fedorova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Research Associate of Hemostasis Research Group at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

S.A. Plyasunova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Svetlana.Plyasunova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Research Group of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

Все авторы: обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация клинических и диагностических данных, разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

All authors: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and diagnostic data, concept and design of the article, writing the text of 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

Болезнь Виллебранда (БВ) является одним из наиболее часто встречающихся наследственных геморрагических состояний в Европе, заболеваемость в популяции достигает 1 % [1, 2]. В России БВ наблюдается значительно реже, что связано с преобладанием легких и бессимптомных форм, не вынуждающих пациентов обращаться за медицинской помощью, а также низкой доступностью лабораторной диагностики [3]. Заболевание связано с количественными или

качественными нарушениями в молекуле фактора Виллебранда (vWF). vWF представляет собой крупный белок с молекулярной массой 280 кДа, синтез которого происходит в эндотелии и мегакариоцитах. Основной функцией vWF является адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам. Причем адгезивной способностью обладают крупные формы vWF. Также он обеспечивает защиту фактора свертывания VIII от протеолитической активности протеина С [4, 5].

Текущая классификация БВ включает в себя 6 различных типов [6, 7]. Диагностика типов 1 и 3 не вызывает никаких затруднений и возможна при анализе клинической картины пациента и выполнении скрининговых тестов на определение антигена vWF (vWF:Ag), ристоцетин-кофакторной активности (vWF:RCo), активности фактора свертывания VIII (FVIII:C). В то время как определение подтипов 2A, 2B, 2M и 2N БВ требует выполнения дополнительных тестов, таких как коллаген-связывающая способность (vWF:CB), фактор VIII-связывающая способность vWF (vWF:FVIIIb), которые ввиду гетерогенности получаемых результатов не всегда способны помочь в точном типировании болезни [2]. Поэтому часто необходимы дополнительные исследования. Уникальным является мультимерный анализ (МА) vWF, позволяющий визуализировать распределение мультимерных форм vWF в зависимости от размера. Однако данная методика доступна в очень малом количестве лабораторий, поскольку технически сложна, трудоемка и не стандартизована при мануальной постановке [8]. Недавно стал доступен коммерческий набор для визуализации мультимеров vWF компании Sebia (France), позволяющий в автоматизированном режиме проводить разделение изоформ vWF в геле [9].

Целью нашего исследования стала оценка диагностических возможностей данного автоматизированного метода МА vWF.

Материалы и методы

Пациенты

Были исследованы образцы плазмы 8 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 30 лет и пациентов с установленным диагнозом БВ (8 больных с 1-м типом, 10 — со 2-м и 2 — с 3-м типом БВ в возрасте от 1 года до 15 лет), обратившихся в консультативно-поликлиническое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на кровоточивость. Также исследована плазма 5 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и лабораторными признаками приобретенного синдрома Виллебранда (СВ). Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с международными рекомендациями [2, 7].

Взятие образцов и пробоподготовка

Кровь набиралась из периферической вены в вакуумные пробирки Sarstedt Monovette объемом 3,0 мл, содержащих 3,2 % цитрат натрия, в соотношении 1:9 в соответствии с международным стандартом [10]. Забор крови производился утром, натощак. Образцы подвергались центрифугированию (Labofuge 400, ThermoScientific, Германия) при 200g 10 мин — для получения богатой тромбоцитами плазмы (PRP) и при 1500g 15 мин — для получения бедной тромбоцитами плазмы (PPP).

Исследование образцов

Агрегация тромбоцитов с ристоцетином (ristocetin induced platelet aggregation, RIPA) и низкими дозами ристоцетина (low dose ristocetin induced platelet

aggregation, Ld-RIPA) выполнялась на лазерном агрегометре АЛАТ-2.

Исследование активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ, АРТТ SynThAsil), концентрации vWF:Ag, vWF:RCo, активности фактора VIII (FVIII:C, FVIII deficient plasma) выполнялось на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, USA) с использованием стандартных наборов.

Определение vWF:CB и vWF:FVIIIb производилось с помощью диагностических наборов Stago (Diagnostica Stago, France) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

МА проводился с помощью диагностического набора HYDRAGEL 5 von Willebrand Multimers (Sebia, France) на полуавтоматическом приборе для электрофореза Hydrasys 2 (Sebia, France). Образцы плазмы предварительно были разведены с помощью разбавителя в соответствии с рекомендациями к набору и инкубировались в течение 20 мин при 45 °С. Разбавленные образцы были загружены в гели и подвергнуты следующим этапам: миграция; иммунофиксация 1; иммунофиксация 2; визуализация: сушка геля; обесцвечивание геля; сканирование геля. Сканирование выполнялось на программном обеспечении Phoresis (Sebia, France).

Результаты

Здоровые добровольцы

Исследование мультимерного профиля (МП) у здоровых добровольцев продемонстрировало нормальное распределение всех форм vWF: низкомолекулярных (НМ), средномолекулярных (СМ) и высокомолекулярных (ВМ) (рис. 1). В качестве контроля использовалась рекомендуемая протоколом Sebia нормальная контрольная плазма [9]. На денситограмме видна потеря части высокомолекулярных форм vWF, что объясняется процессом приготовления лиофилизированной плазмы [11]. Поэтому в дальнейшем для контроля мы применяли пул нормальной плазмы (ПНП), набранный в лаборатории (5 здоровых добровольцев с известным количеством vWF (vWF:Ag) — 94,4 %).

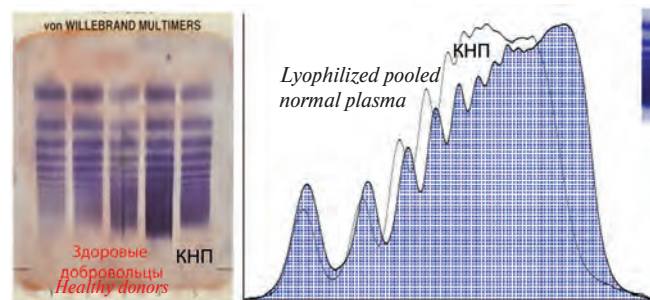


Рис. 1. Здоровые добровольцы (дорожки 1–4), коммерческая нормальная плазма (КНП) — дорожка 5

Fig. 1. Healthy donors (tracks 1–4), lyophilized pooled normal plasma (track – 5)

Результаты лабораторных тестов пациентов с различными типами БВ и СВ

Laboratory test results of samples from patients with different types of vWD and acquired von Willebrand Syndrome (aVWS)

№ пациента Patient No	Тип БВ vWD type	vWF:Ag (42–150 %)	vWF:RCo (42–150 %)	vWF:RCo/ vWF:Ag (> 0,7)	vWF:CB (79–147 %)	vWF:FVIII:B (70–144 %)	FVIII:C (50–150 %)	Ld-RIPA (0–10%)	МА Multimeric assay
1	1	34,3	24,1	0,7	34,9	68,9	64,9	2	Нормальный МП Normal multimeric profile
2	2A	51,4	19,1	0,4	9,8	111,8	65,7	2	Потеря ВМ и СМ мультимеров Loss of high and medium molecular multimers
3	2B	47,1	12,3	0,26	62	120	46	86	Потеря преимущественно ВМ мультимеров Loss of predominantly high molecular multimers
4	2M	97,1	24,9	0,3	109,9	78,6	75,9	2	Нормальный МП Normal multimeric profile
5	2M	46,6	14	0,3	13,5	58,1	58,9	6	Нормальный МП Normal multimeric profile
6	2N	32,2	35,2	1,09	110	17,3	12,4	Отсутствует Absent	Нормальный МП Normal multimeric profile
7	3	0,7	7,1	Н/д	0,64	0	4	0	Отсутствие полос на геле No streaks on the gel
8	СВ aVWS	46	1,1	0,02	28,7	60,4	Н/д	6	Частичная потеря ВМ мультимеров Partial loss of high molecular multimers
9	СВ aVWS	138,5	89,4	0,64	109,9	72,1	Н/д	0	Нормальный МП Normal multimeric profile

Примечание. Н/д – нет данных.

Note. H/d – no data.

У пациента № 1 с 1-м типом БВ наблюдалось снижение плотности полос на геле, без нарушения МП, что коррелирует со снижением количества vWF в плазме (рис. 2).

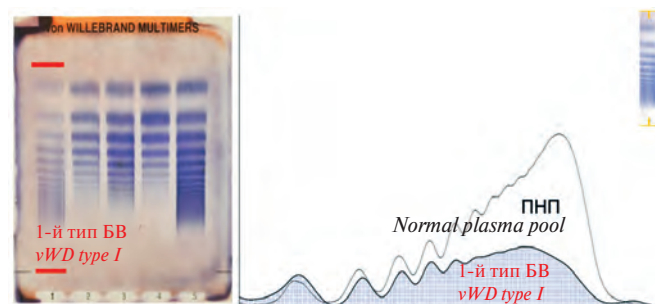


Рис. 2. 1-й тип БВ (дорожка 1)

Fig. 2. vWD type I (track 1)

Пациент № 2 с типом 2A БВ демонстрировал потерю ВМ и СМ форм с увеличением НМ мультимеров vWF (рис. 3).

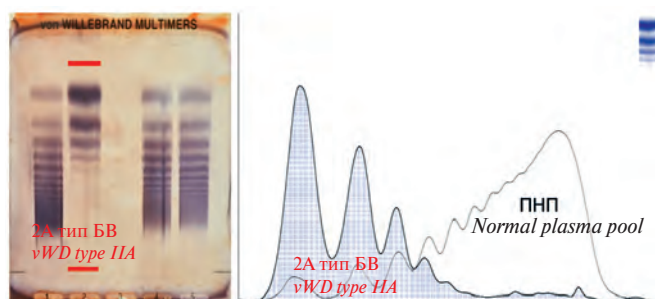


Рис. 3. 2A тип БВ (дорожка 2)

Fig. 3. vWD type IIA (track 2)

Пациенты № 4 и № 5 с типом 2M БВ не имели нарушений в МП (рис. 4), однако у пациента № 5 наблюдалось незначительное снижение ВМ и СМ форм vWF при значительном снижении vWF:CB (рис. 5).

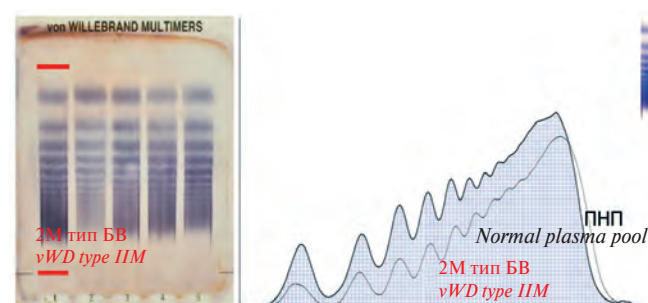


Рис. 4. 2M тип БВ (дорожка 1)

Fig. 4. vWD type 2M (track 1)

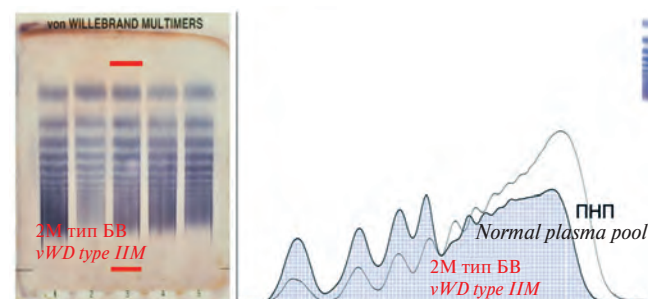


Рис. 5. 2M тип БВ (дорожка 3)

Fig. 5. vWD type 2M (track 3)

Пациент № 3 с типом 2В БВ имел характерную картину отсутствия ВМ форм vWF на электрофореграмме, сниженный уровень СМ и увеличение количества НМ мультимеров (рис. 6).

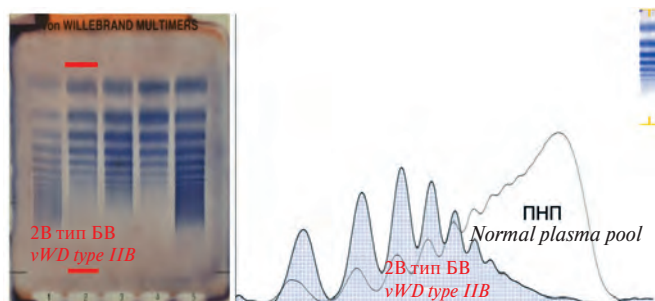


Рис. 6. 2В тип БВ (дорожка 2)

Fig. 6. vWD type 2B (track 2)

Единственный пациент с подозрением на 2N тип БВ — № 6 (выявлено снижение vWF:VIIIb) — имел нормальное распределение мультимеров (рис. 7). Для точного установления подтипа необходимо проведение генетического исследования.

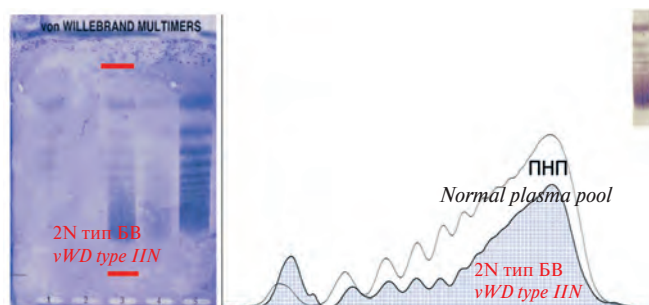


Рис. 7. 2N тип БВ (дорожка 3)

Fig. 7. vWD type 2N (track 3)

У пациента № 7 с 3-м типом БВ наблюдается полное отсутствие форм на фореграмме и сигнала на денситограмме (рис. 8).

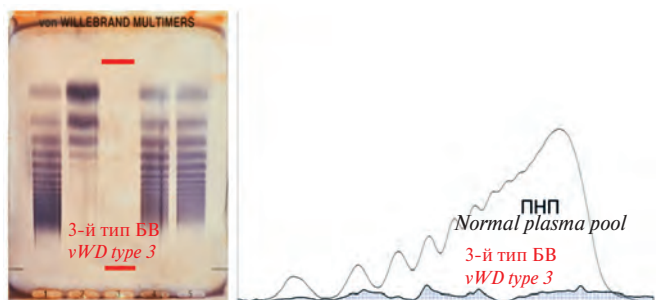


Рис. 8. 3-й тип БВ (дорожка 3)

Fig. 8. vWD type I (track 3)

Пациенты с приобретенным синдромом Виллебранда

У пациентов с СВ наблюдались различные изменения на электрофореграммах — у пациента № 8 частично отсутствовали ВМ формы vWF, у пациента № 9 мультимерная структура не нарушена и практически соответствовала НП (рис. 9, 10).

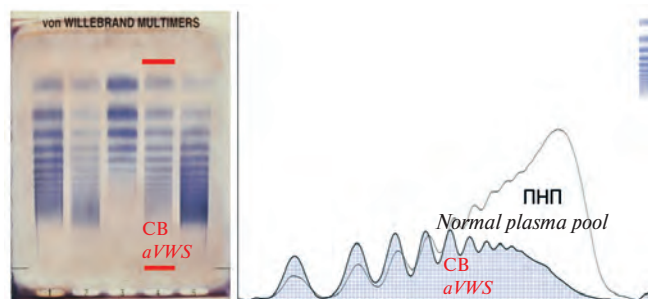


Рис. 9. СВ, потеря ВМ мультимеров (дорожка 4)

Fig. 9. aVWS, loss of high molecular multimers (track 4)



Рис. 10. Приобретенный СВ, нормальный МП (дорожка 4)

Fig. 10. aVWS, normal multimeric profile (track 4)

Обсуждение

МА остается одной из важнейших методик, позволяющих визуализировать распределение изоформ vWF в зависимости от размера. Иногда это единственный способ классифицировать окончательно состояние и диагноз пациента в соотношении с наличием или отсутствием изоформ фактора, даже несмотря на наличие у больных известных мутаций и показателей всего многообразия других тестов для исследования БВ. Классическая постановка МА занимает большое количество времени (от 2 до 4 сут) [8]. Методика Sebia дает возможность получить результаты в среднем в течение 7 ч, позволяя проанализировать от 4 до 10 пациентов в зависимости от типа геля [12, 13]. Данная методика остается крайне полезной в типировании БВ. Как показали недавние исследования, МА оказался ценным тестом в диагностике БВ: из 480 пациентов в 17,3 % случаев МА играл ключевую роль в типировании, в 76 % наблюдений он был полезен в диагностике и лишь в 6,7 % не являлся информативным. Также было показано, что вклад МА в диагностический процесс гораздо выше, чем у vWF:CB [14]. Тесты системы гемостаза для типирования БВ имеют большую вариабельность и могут существенно изменяться в зависимости от возраста, наличия клинических проявлений и даже сезонности у одного и того же больного [15]. В то время как МА позволяет отражать реальное состояние изоформ молекулы фактора свертывания в данный момент у пациента. Также МА включен в последнюю официальную классификацию БВ [7].

По нашим данным, пациенты с 1-м типом БВ, типами 2М, 2N и здоровые добровольцы демонстрируют нормальное распределение полос на геле в зависимости от уровня vWF в крови — чем меньше количество, тем ниже интенсивность окрашивания, меньше плотность на денситограмме (см. рис. 1, 2, 4–6). Больные с 2А типом обычно демонстрируют потерю ВМ и СМ форм, что связано с повышенным клиренсом или высокой активностью металлопротеиназы ADAMTS-13, которая расщепляет ВМ формы vWF. Пациенты с 2В типом демонстрируют потерю только ВМ форм, которые обладают повышенной чувствительностью к рецептору тромбоцитов GpIb-V-IX, связываются с ним и элиминируются из кровотока. Типичным лабораторным показателем, позволяющим предположить наличие данных типов у больного, является соотношение vWF:RCo/vWF:Ag, дальнейшее типирование требует выполнения дополнительных тестов, таких как vWF:CB и МА. Нарушение связывания vWF с коллагеном (снижение vWF:CB) позволяет заподозрить у пациента 2А или 2В типы БВ, что связано с потерей ВМ форм, но также снижение данного параметра возможно и у больных с 2М и 1-м типами БВ, у которых нарушения мультимерной структуры обычно не происходит [2, 7]. Дифференциальная диагностика типов 2А и 2В БВ крайне затруднительна ввиду сложности визуального определения размера молекул и значительной вариабельности клинико-лабораторной картины, особенно у 2В типа. Даже выполнение Ld-RIPA не во всех случаях позволяет установить подтип 2В [16], к тому же выполнение данной методики невозможно при дистанционной диагностике БВ [17].

Пациенты с 3-м типом не нуждаются в анализе мультимерной структуры ввиду отсутствия vWF. Особый интерес представляет группа больных с активностью vWF 30–50 %, которые в настоящее время отно-

сятся в группу пациентов с «низким уровнем vWF» ввиду отсутствия корреляции между значениями фактора и клиническими проявлениями, ведь частота развития геморрагических осложнений в данной группе выше, чем в здоровой популяции [18].

В основе нарушений vWF при СВ лежит снижение функции за счет связывания аутоантител с комплексом vWF-FVIII или усиление клиренса молекулы из-за адсорбции на злокачественных клетках [19]. МП vWF у пациентов с СВ может быть как нормальным, так и демонстрировать частичную потерю ВМ форм, причем степень потери не коррелирует с vWF:RCo. Пациенты с СВ нуждаются в дополнительных исследованиях причин изменения мультимерной структуры vWF, поиска взаимосвязи выявленных нарушений с клиническими проявлениями.

Заключение

Новый набор определения мультимеров vWF (Hydrigel 5 von Willebrand multimers; Sebia, Lisses, France) позволил визуализировать различные подтипы БВ и является хорошей альтернативой большому количеству разнообразных ручных, не стандартизированных методик. Также наличие возможности использования Hydrigel 11 (11 дорожек на геле) позволяет проводить исследование сразу у 10 пациентов одновременно, что сильно облегчает постановку при наличии потока больных. Данный набор необходимо иметь в каждой крупной лаборатории, занимающейся диагностикой нарушений свертывания крови. Обсуждаемая методика не должна быть единственной в диагностике, только полная панель позволит с высокой точностью типировать БВ. Возможно, более детальное исследование мультимерной структуры у пациентов с низким уровнем vWF и СВ позволит выявить взаимосвязь МП с клиническими проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454–9. doi: 10.1182/blood.v69.2.454.454.
2. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., Manco-Johnson M.J., Montgomery R.R., Ortel T.L., Rick M.E., Sadler J.E., Weinstein M., Yawn B.P. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171–232. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.
3. Андреева Т.А., Климова Н.И., Тарасова И.С., Лаврухин Д.Б., Чернов В.М. Состояние специализированной помощи детям и взрослым с болезнью Виллебранда в РФ (по данным анкетирования главных гематологов). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013;12(1):5–12. [Andreeva T.A., Klimova N.I., Tarasova I.S., Lavrukhin D.B., Chernov V.M. The state of specialized care for children and adults with von Willebrand disease in the Russian Federation (according to a survey of chief hematologists). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2013;12(1):5–12. (In Russ.)].
4. Leebeek F.W., Eikenboom C.J. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(21):2067–80. doi: 10.1056/NEJMr1601561.
5. Yee A., Kretz C.A. Von Willebrand factor: form for function. *Semin Thromb Haemost* 2014;40(1):17–27. doi: 10.1055/s-0033-1363155.
6. Sadler J.E. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994;71(4):520–5. PMID: 8052974.
7. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C.J., Favaloro E.J., Hill F.G.H., Holmberg L., Ingerslev J., Lee C.A., Lillicrap D., Mannucci P.M., Mazurier C., Meyer D., Nichols W.L., Nishino M., Peake I.R., Rodeghiero F., Schneppenheim R., Ruggeri Z.M., Srivastava A., Montgomery R.R., Federici A.B. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4:2103–14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
8. Ledford-Kraemer M.R. Analysis of von Willebrand factor structure by multimer analysis. *Am J Hematol* 2010;85(7):510–4. doi: 10.1002/ajh.21739.
9. Oliver S., Edwin K., Lau E., Chapman K., Favaloro E. Laboratory Testing for Von Willebrand Factor Multimers. *Methods Mol Biol* 2017;1646:495–511. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_36.
10. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline-Fifth Edition, 2008. [Electronic resource]. URL: https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf.
11. Pruthi R.K., Daniels T.M., Heit J.A., Chen D., Owen W.G., Nichols W.L. Plasma von Willebrand factor multimer quantitative analysis by in-gel immunostaining and infrared fluorescent imaging. *Thromb Res* 2010;126:543–9. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.015.
12. Pikta M., Zemtsovskaja G., Bautista H., Nouadje G., Szanto T., Viigimaa M., Banys V. Preclinical evaluation of a semi-automated and rapid commercial electrophoresis assay for von Willebrand factor multimers. *J Clin Lab Anal* 2018;32(6):e22416. doi: 10.1002/jcla.22416.
13. Crist R.A., Heikal N.M., Rodgers G.M., Grenache D.G., Smock K.J. Evaluation of a new commercial method for von Willebrand factor multimeric analysis. *Int J Lab Hem* 2018;40(5):586–91. doi: 10.1111/ijlh.12869.
14. Perez-Rodriguez A., Batlle J., Corrales I., Borràs N., Rodríguez-Trillo Á., Lourés E., Cid A.R., Bonanad S., Cabrera N., Moret A., Parra R., Mingot-Castellano M.E., Navarro N., Altisent C., Pérez-Montes R., Marcellini S., Moreto A., Herrero S., Soto I., Mosteirín N.F., Jiménez-Yuste V., Alonso N., de Andrés Jacob A., Fontanes E., Campos R., Paloma M.J., Bermejo N., Berrueto R., Mateo J., Arribalzaga K., Marco P., Palomo Á., Quismondo N.C., Iñigo B., Del Mar Nieto M., Vidal R., Paz Martínez M., Aguinaco R., Tenorio M., Ferreira M., García-Frade J., Rodríguez-Huerta A.M., Cuesta J., Rodríguez-González R., García-Candel F., Dobón M., Aguilar C., Batlle F., Vidal F., López-Fernández M.F. Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand disease (VWD) diagnosis: Lessons from the PCM-EVW-ES Spanish project. *PLoS One* 2018;13(6):e0197876. doi: 10.1371/journal.pone.0197876.
15. Timm A., Fahrenkrug J., Jørgensen H.L., Sennels H.P., Goetze J.P. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Eur J Haematol* 2014;93(1):48–53. doi: 10.1111/ejh.12298.
16. Bierkaemper S., Trautmann-Grill K., Marten S., Tiebel O., Knoefler R. High variability of laboratory phenotype in genetically proven von Willebrand Disease type 2B. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(Suppl 1). ISTH 2020 Virtual Congress.
17. Полетаев А.В., Серегина Е.А., Федорова Д.В., Жарков П.А. Современные возможности дистанционной диагностики болезни Виллебранда у детей, проживающих на территории Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(3):54–60. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60. [Poletaev A.V., Seregina E.A., Fedorova D.V., Zharkov P.A. The current status of remote diagnosis of von Willebrand disease in children in Russia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(3):54–60. (In Russ.)].
18. Bykowska K., Ceglarek B. Clinical significance of slightly reduced von Willebrand factor activity. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(3):225–31. doi: 10.20452/pamw.15162.
19. Veyradier A., Jenkins C.S., Fressinaud E., Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Tromb Haemost* 2000;84:175–82. doi: 10.1023/b:thro.0000011369.70824.e6.

Статья поступила в редакцию: 20.04.2021. Принята в печать: 27.04.2021.
Article was received by the editorial staff: 20.04.2021. Accepted for publication: 27.04.2021.

Результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей

А.С. Тёмный¹, А.П. Казанцев¹, П.А. Керимов¹, Н.Ю. Калинченко²,
М.В. Рубанская¹, С.А. Сардалова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контактные данные: Александр Сергеевич Тёмный krooyk93@gmail.com

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Несмотря на низкую распространенность АКР, его доля в общей структуре онкологической смертности колеблется от 0,04 до 0,2 %. До настоящего времени основным и единственным действенным методом лечения остается хирургическое вмешательство, от радикальности которого зависит выживаемость пациентов.

Цель исследования — представить анализ результатов хирургического лечения локализованного и местно-распространенного АКР у детей и определить факторы развития рецидива.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты данные 28 больных (средний возраст — 47,8 (06–216) месяца) с локализованным и местно-распространенным АКР. Включены в исследование 12 (45 %) пациентов с I стадией, 7 (25 %) со II стадией и 9 (30 %) с III стадией. В 19 (68 %) случаях опухоль была гормоносекретирующей. Макроскопически и микроскопически полные резекции проведены у 26 (93 %) и 23 (82 %) пациентов соответственно. Средний объем удаленной опухоли составил 183 (3,6–1608) см³, средний вес опухоли — 207,9 (48–710) г.

Результаты. Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в общей группе составили 71 % и 69 % соответственно. В зависимости от клинической стадии ОВ и БРВ — 100 % vs. 71 % vs. 17 % и 100 % vs. 71 % vs. 14 % при I, II и III стадиях заболевания соответственно. На показатели ОВ и БРВ достоверно влияли радикальность операции и уровень экспрессии Ki-67 ($p < 0,001$).

Заключение. Радикальность хирургического вмешательства — основной фактор, влияющий на выживаемость при АКР у детей с I–III стадиями, что следует учитывать при планировании послеоперационной терапии наряду с рядом биологических характеристик опухоли.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, резидуальная опухоль, дети, Ki-67, факторы риска

Для цитирования: Тёмный А.С., Казанцев А.П., Керимов П.А., Калинченко Н.Ю., Рубанская М.В., Сардалова С.А., Варфоломеева С.Р. Результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного аденокортикального рака у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):42–9.

Results of surgical treatment of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children

A.S. Temniy¹, A.P. Kazantsev¹, P.A. Kerimov¹, N. Yu. Kalinchenko²,
M.V. Rubanskaya¹, S.A. Sardalova¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Introduction. Adrenal cortical carcinoma (ACC) is a rare cancer but is the most common primary cancer in the adrenal gland. Despite the low incidence of ACC the mortality rate ranges from 0.04 to 0.2 %, in the overall structure of cancer mortality. Treatment of ACC is mainly surgical and radical surgical excision is the treatment of choice for local disease stages.

Aim of the study — to present our results of surgical treatment of localized and locally advanced ACC in children and to determine the risk factors of relapse.

Materials and methods. Twenty-eight patients (median age of 47.8 (06–216) mo.) with localized and locally advanced ACC underwent a retrospectively analysis. Stage I, II, and III revealed in 12 (45 %), 7 (25 %), and 9 (30 %), respectively. In 19 (68 %) cases the secretion of one or more hormone observed. Macroscopically and microscopically complete resection were performed in 26 (93 %) and 23 (82 %) patients, respectively. The median tumor volume was 183 (3.6–1608) cm³ and the median tumor weight was 207.9 (48–710) g.

Results. Five-year overall (OS) and relapse-free (RFS) survival were 71 % and 69 %, respectively. OS and RFS according to stage I, II, and III were 100 % vs. 71 % vs. 17 % and 100 % vs. 71 % vs. 14 % respectively. The radical surgical resection and the level of Ki-67 expression influenced significantly the rates of OS and RFS ($p < 0.001$).

Conclusion. The main factor affecting the survival rate of ACC in children with stages I–III is the radical surgical resection. It should be taken into account when planning postoperative therapy. Some of biological characteristics of the tumor could also significantly affect the results of treatment.

Key words: adrenal cortical carcinoma, residual tumor, children, Ki-67, risk factors

For citation: Temniy A.S., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Kalinchenko N.Yu., Rubanskaya M.V., Sardalova S.A., Varfolomeeva S.R. Results of surgical treatment of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):42–9.

Информация об авторах

А.С. Тёмный: врач-детский онколог хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
Н.Ю. Калинин: к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения тиреологии, репродуктивного и соматического развития НМИЦ эндокринологии, e-mail: kalinnat@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>
М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
С.А. Сардалова: клинический ординатор хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: selimasard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

A.S. Temniy: Pediatric Oncologist Surgical Department No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
N.Yu. Kalinchenko: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Thyroidology, Reproductive and Somatic Development at National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kalinnat@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>
M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
S.A. Sardalova: Resident Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: selimasard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

А.С. Тёмный: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи
А.П. Казанцев, П.А. Керимов: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме
Н.Ю. Калинин, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
С.А. Сардалова: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

A.S. Temniy: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, writing the text of the article
A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: review of publications on the topic of the article, composing a resume
N.Yu. Kalinchenko, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article
S.A. Sardalova: article design development, 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.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая высококачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Согласно базе данных Службы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов США (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER), за период с 1973 по 2012 г. (на основе примерно 2000 случаев) ежегодная заболеваемость АКР составляла 1,02 случая на 1 млн населения [1]. В педиа-

трической практике АКР встречается еще реже, чем в общей популяции. Частота случаев АКР составляет 0,2 случая на 1 млн детей в год, а его доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков составляет около 0,2 % [2–4]. Несмотря на невысокую частоту АКР среди всех опухолей надпочечников, его вклад в общую структуру онкологической смертности колеблется от 0,04 до 0,2 %, что делает актуальным поиск совершенствования подходов к его лечению [5, 6].

При локализованном АКР правильно проведенное хирургическое вмешательство является решающим, и полная резекция (R0) коррелирует с лучшим прогнозом. Неполная микроскопическая резекция (R1), неполная макроскопическая резекция (R2) или неизвестная резекция (Rx) связаны с худшей общей выживаемостью (ОВ), которая составляет 20 % и 15 % соответственно [7]. В связи с чем планирование хирургического вмешательства следует осуществлять только после полноценного предоперационного обследования, включающего визуализацию, биохимический и гормональный профили. Во время операции необходимо стремиться полностью удалить всю видимую невооруженным глазом опухоль и включать в удаляемый объем тканей окружающую жировую клетчатку и все участки, подозрительные на опухолевую инвазию, в том числе регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Медикаментозная терапия рекомендуется пациентам с неоперабельной опухолью, факторами высокого риска или положительными хирургическими границами резекции.

В определении послеоперационной тактики лечения и прогноза решающее значение имеет патоморфологическое заключение, в котором обязательно должна быть проведена оценка краев резекции, наличие венозной инвазии, состояние псевдокапсулы опухоли и удаленных вместе с ней ЛУ, а также целый ряд биологических факторов, включая индекс Ki-67.

Мы представляем данные выживаемости детей с локализованными формами АКР, которые получали лечение с 2003 по 2021 г., а также анализируем и обобщаем клинические характеристики, результаты резекции первичной опухоли и оцениваем факторы риска рецидива.

Цель исследования — анализ результатов хирургического лечения локализованного и местно-распространенного АКР у детей и определение факторов развития рецидива.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 28 пациентов (15 девочек и 13 мальчиков) с гистологически доказанными локализованными и местно-распространенными формами АКР, получавших лечение или находящихся под наблюдением в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2003 по 2020 г. Средний возраст пациентов 47,8 (6–216) месяца. Возраст 21 (75 %) больного на момент постановки диагноза был ≤ 4 лет (48 месяцев). Распределение больных по группам проводилось на основании классификации IPACR/COG как наиболее адаптированной для пациентов детского возраста [8, 9]. Подробно принципы распределения по стадиям представлены в табл. 1.

Согласно вышеизложенным критериям в исследование включены 12 (43 %) пациентов с I стадией,

Таблица 1. Распределение педиатрических пациентов с АКР по стадиям согласно классификации IPACR/COG

Table 1. Distribution of pediatric patients with ACC by stages according to the classification IPACR/COG

Стадия Stage	Критерии Criteria
Стадия I Stage I	- Микроскопически полностью резецированная опухоль <i>Microscopically completely resected tumor</i> - Вес ≤ 100 г или объем ≤ 200 см³ <i>Weight ≤ 100 g or volume ≤ 200 cm³</i> - Нет метастазов <i>No metastases</i>
Стадия II Stage II	- Микроскопически полностью резецированная опухоль <i>Microscopically completely resected tumor</i> - Вес > 100 г или объем > 200 см³ <i>Weight > 100 g or volume > 200 cm³</i> - Нет метастазов <i>No metastases</i>
Стадия III Stage III	- Наличие микроскопической или макроскопической опухоли после операции <i>Presence of a microscopic or macroscopic tumor after surgery</i> - Неоперабельная опухоль (только биопсия) <i>Inoperable tumor (biopsy only)</i> - Нет метастазов <i>No metastases</i>
Стадия IV Stage IV	Наличие отдаленных метастазов <i>Presence of distant metastases</i>

7 (25 %) со II и у 9 (32 %) больных диагностирована III стадия АКР. Диагностика базировалась на методах радиологической визуализации, включая компьютерную томографию (КТ)/магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением, и определении гормонального профиля, учитывая наличие секреторной активности АКР у детей в 70–80 % случаев. Объем опухоли при первичном обследовании в среднем составил 175,2 (3,0–1539) см³, а средний максимальный размер опухоли по длиннику — 6,4 (2,2–17) см. В 19 (68 %) случаях имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 6 (21 %) пациентов (табл. 2).

Все больные были прооперированы на 1-м этапе с последующим тщательным изучением краев резекции, оценкой состояния целостности псевдокапсулы опухоли и состояния удаленных ЛУ. Оценивались следующие параметры: транскapsулярная инвазия в прилежащую жировую ткань, распространенность опухоли в окружающие органы, инвазия в нижнюю полую вену, инвазия в венозное русло, выход опухоли за пределы псевдокапсулы. Иммуногистохимически определялся уровень Ki-67 как маркера агрессивности опухолевого процесса.

При микроскопически неполной резекции (R1) в послеоперационном периоде проводилась терапия митотаном по стандартным схемам. Пациентам с макроскопически остаточной опухолью (R2) была рекомендована ХТ по схеме цисплатин, адриамицин, этопозид.

Таблица 2. Характеристики пациентов с локализованным и местно-распространенным АКР и результаты лечения

Table 2. Characteristics of patients with localized and locally advanced ACC and treatment outcomes

Показатели/группы <i>Indicators/groups</i>	Результаты <i>Results</i>
Пациенты <i>Patients</i>	28
Пол, м/ж <i>Gender, m/f</i>	13 (47 %)/15 (53 %)
Средний возраст, месяцы <i>Average age, months</i>	53,6 (6–216)
≤ 4 лет <i>≤ 4 years</i>	21 (67 %)
> 4 лет <i>> 4 years</i>	7 (33 %)
Стадия по COG <i>COG stage</i>	
I	12 (43 %)
II	7 (25 %)
III	9 (32 %)
Секретирующие опухоли, <i>n</i> <i>Secreting tumors, n</i>	19 (68 %)
Наличие связанных с гормональной секрецией симптомов/синдромов, в том числе синдрома Кушинга <i>Symptoms/syndromes associated with hormonal secretion, including Cushing's syndrome</i>	11 (39 %)
Время от диагноза до операции, мес <i>Time from diagnosis to surgery, months</i>	4,2 (1–8)
Хирургический доступ <i>Surgical Access</i>	
лапаротомия <i>laparotomy</i>	24 (86 %)
лапароскопия <i>laparoscopy</i>	4 (14 %)
Средний объем удаленной опухоли, см ³ <i>Average volume of the removed tumor, cm³</i>	183 (3,6–1608)
Средний вес удаленной опухоли, г <i>Average weight of the removed tumor, g</i>	207,9 (48–710)
Ki-67 среднее, % <i>Ki-67 average, %</i>	11,3 (1,0–45,0)
I	5,5 (1,0–20,0)
II	7,8 (2,0–17,0)
III	18,9 (8,0–45,0)*
Терапия, <i>n</i> <i>Therapy, n</i>	
химиотерапия (ХТ) <i>chemotherapy</i>	2
митотан <i>mitotane</i>	6
Рецидивы, <i>n</i> <i>Relapses, n</i>	
локальные <i>local</i>	8
метастатические <i>metastatic</i>	4
комбинированные <i>combined</i>	1
Средний срок наблюдения, мес <i>Average observation period, months</i>	123,8
5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) <i>5-year RFS</i>	69,2 %
I	100 %
II	71 %
III	14 %
5-летняя ОВ <i>5-year OS</i>	71 %
I	100 %
II	71 %
III	17 %

Примечание. * – I стадия против III, $p = 0,03$; II стадия против III, $p = 0,04$.

Note. * – I stage vs. III, $p = 0.03$; II stage vs. III, $p = 0.04$.

При наличии симптомов гиперкортицизма проводилась предоперационная подготовка, а в послеоперационном периоде особое внимание уделялось предотвращению развития острой надпочечниковой недостаточности, особенно у больных с синдромом Кушинга.

Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS-23.0. Корреляционный анализ выполнен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стьюдента, непараметрических – по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Средний период от момента обнаружения опухоли надпочечника до проведения операции составил 4,2 (1–8) мес и незначительно варьировал в зависимости от стадии процесса. Так, у больных с I стадией он составил 4,4 (2–8) мес, со II – 4,0 (1–7) мес и с III стадией – 4,0 (2–6) мес соответственно. Длительность периода от момента выявления образования до оперативного лечения объясняется необходимостью проведения дифференциальной диагностики новообразований надпочечников у детей, особенностями подготовки к операции при наличии гормональных нарушений. Только 1 пациент с большой первичной опухолью размерами 11 × 10,8 × 11,9 см с прорастанием в почку получил на дооперационном этапе 1 курс ХТ по схеме цисплатин, адриамицин, этопозид.

В 24 (86 %) случаях была проведена лапаротомия и в 4 (14 %) наблюдениях операция была выполнена лапароскопически. При решении вопроса об операционном доступе основными критериями являлись небольшой размер опухоли и подтвержденное несколькими перекрестными радиологическими исследованиями отсутствие признаков прорастания опухоли в соседние органы. Средний объем опухоли в этой группе составил 22,9 (3,6–46) см³, а средний максимальный размер по длиннику 3,4 (2,2–4,6) см против 99 (16–253) см³ и 5,7 (3,5–8,1) см в группе пациентов с локализованными опухолями I–II стадии, подвергшихся лапаротомии, соответственно. Различия были статистически достоверны ($p = 0,002$). Лапаротомия проводилась всем пациентам с III стадией АКР ($n = 9$; 32 %) с подозрением на поражение регионарных ЛУ и/или подтвержденным вращением опухоли в соседние органы.

Согласно данным послеоперационного обследования и гистологическим заключениям макроскопически полная резекция первичной опухоли произведена в 26 (93 %) случаях, а микроскопически полная – в 23 (82 %). При этом у пациентов с I и II стадиями опухоль

была радикально (R0) удалена в 100 % ($n = 12$) наблюдений, а у пациентов с III стадией – в 44 % ($n = 4$). При этом макроскопически радикально удалось удалить опухоль в 78 % ($n = 7$) случаев при III стадии заболевания. В этой группе у 3 пациентов проведена региональная лимфаденэктомия, в 1 случае краевая резекция печени и в 1 наблюдении нефрэктомия.

Средний объем удаленной опухоли составил 183,0 (3,6–1608) см³. Объем удаленной опухоли достоверно отличался при I стадии по сравнению со II и III стадиями и составил 45,1 (3,6–143) см³ против 148,1 (75–253) см³ и 387,1 (93–1608) см³ соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,04$ соответственно). Разница в объеме опухоли между пациентами со II и III стадиями не была достоверной ($p = 0,18$). Также вес опухоли у пациентов с I стадией был достоверно меньше, чем при II и III стадиях, и составил 70,4 (44–95) г против 208,8 (116–390) и 390,3 (154–710) г соответственно ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно). Хотя разница в весе опухоли при II и III стадиях не достигла значимых значений, наблюдался тренд в пользу меньшего веса опухоли при менее продвинутой стадии болезни ($p = 0,09$).

При гистологическом исследовании при I и II стадиях не наблюдалось распространения опухоли за пределы псевдокапсулы и/или метастазов в регионарные ЛУ. При III стадии АКР в 78 % случаев имела место транкапсулярная инвазия в прилежащую жировую ткань, в 44 % опухоль выходила за пределы псевдокапсулы, в 22 % наблюдалась венозная инвазия и в 1 (11 %) случае опухоль интимно подрастала к адвентиции нижней полой вены. В 100 % наблюдений обнаружено распространение опухоли в окружающие органы. Так, в 5 случаях отмечалось поражение регионарных ЛУ, в 4 случаях – почки, в 3 – вращение в печень и в 1 – поражение брюшины. Показатели индекса Ki-67 в тканях АКР у пациентов с I и II стадиями были достоверно ниже, чем при III стадии опухолевого процесса, и составили 5,5 (1,0–20,0) и 7,8 (2,0–17,0) против 18,9 (8,0–45,0) соответственно (I стадия против III, $p = 0,03$; II стадия против III, $p = 0,04$; I стадия против II, $p = 0,95$).

На момент написания статьи 21 (75 %) из 28 пациентов живы, 1 больной с III стадией после локального рецидива с прогрессированием опухоли через 11,9 мес после оперативного лечения. В остальных 7 случаях развился рецидив заболевания, послуживший причиной смерти. В 3 из них развился локальный рецидив с последующей диссеминацией, в 1 – метастатический и в 3 – комбинированный рецидивы. Средний срок развития рецидива составил 13,5 (9,3–15,9) мес и 9,1 (4,3–11,9) мес от момента постановки диагноза и оперативного вмешательства соответственно. Рецидивы отмечены у 2 пациентов со II стадией (1 – локальный в регионарных ЛУ с дальнейшей диссеминацией и 1 – метастатический) и у 6 больных с III стадией АКР (3 – локальных в том числе в ЛУ и 3 – комбинированные).

Расчетная 5-летняя ОВ и БРВ составили в общей группе больных с АКР I–III стадий 71 % и 69 % при средних сроках наблюдения 127,6 мес и 119,7 мес соответственно. Пятилетняя ОВ и БРВ существенно различались в зависимости от стадии процесса и составили 100 %, 71 % и 17 %, и 100 %, 71 % и 14 % для больных с I, II и III стадиями соответственно. Разница в ОВ и БРВ достигла достоверных значений между группами пациентов I и III стадий ($p = 0,004$ и $p = 0,01$ соответственно), а также наблюдался очевидный тренд в пользу пациентов со II стадией по сравнению с III стадией ($p = 0,08$ и $p = 0,05$ соответственно). Разница в 5-летней ОВ и БРВ между I и II стадиями не достигла значимого значения ($p = 0,6$ и $p = 0,7$ соответственно). Данные представлены на рис. 1.

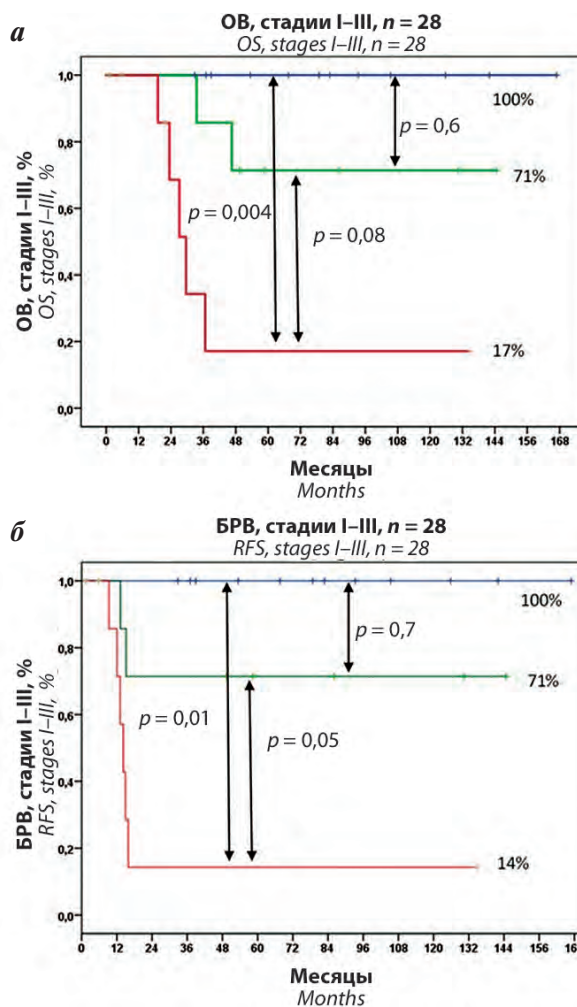


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов с I–III стадиями АКР: а – ОВ, б – БРВ

Fig. 1. Patient survival rates with stages I–III ACC: а – OS; б – RFS

Проведенный анализ 5-летней БРВ в зависимости от объема хирургической резекции демонстрирует достоверную положительную корреляцию с микроскопически полным (R0) удалением первичной опухоли и результатами лечения. При радикальном удалении опухоли расчетная 5-летняя БРВ составила 86 % против 0 % у пациентов с резекциями R1 или R2 ($p < 0,0001$) (рис. 2).

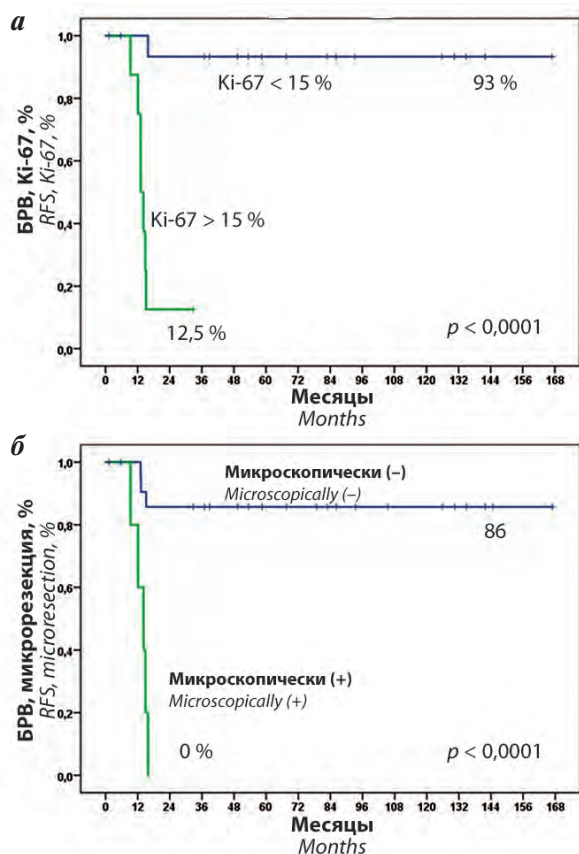


Рис. 2. БРВ пациентов с I–III стадиями АКР: а – зависимость от уровня экспрессии Ki-67; б – зависимость от полноты резекции первичной опухоли (n = 28)

Fig. 2. RFS of patients with stages I–III of ACC: а – depending on the expression level of Ki-67; б – depending on the completeness of resection of the primary tumor (n = 28)

Уровень экспрессии Ki-67 также оказывал достоверное влияние на выживаемость пациентов с локализованными и местно-распространенными формами АКР. Так, при уровне экспрессии Ki-67 < 15 5-летняя БРВ составила 93 % против 12,5 % в группе пациентов с экспрессией Ki-67 ≥ 15 при среднем сроке наблюдения 113,5 мес ($p < 0,0001$). Данные см. на рис. 2.

Наличие клинического синдрома Кушинга и возраст пациентов не оказали достоверного влияния на исходы локализованного и местно-распространенного АКР. Так, при наличии признаков эндогенного гиперкортицизма 5-летняя ОВ и БРВ составили 60 % против 74 % и 71 % в группе пациентов без клинических проявлений ($p = 0,3$ и $p = 0,6$ соответственно). Для пациентов в возрасте до 4 лет включительно 5-летняя ОВ составила 78 % против 54 % в группе более старших детей ($p = 0,18$), а БРВ – 74 % против 57 % ($p = 0,4$).

Обсуждение

В настоящее время единственным подходом, обеспечивающим удовлетворительные результаты лечения АКР, является микроскопически полная резекция опухоли. Медикаментозная терапия направлена лишь на снижение вероятности рецидива и рекомендуется

пациентам с неоперабельной опухолью, факторами высокого риска или при наличии резидуальных опухолевых клеток на границе резекции. Неадекватное первичное хирургическое лечение редко можно исправить повторной операцией, лучевой терапией или ХТ. Соответствующая предоперационная оценка и оперативное планирование хирургом, имеющим опыт резекции злокачественных опухолей надпочечников, имеет первостепенное значение для обеспечения оптимального результата. Полноценная и всесторонняя предоперационная визуализация необходима, чтобы оценить размер опухоли, возможное прорастание в окружающие анатомические структуры и наличие условно пораженных регионарных ЛУ. Визуализирующие исследования также помогают хирургу оценить техническую возможность полной резекции опухоли и определить ожидаемый объем операции. Несмотря на тщательную предоперационную диагностику, приблизительно 25 % случаев АКР III стадии изначально относят ко II стадии. Однако при тщательном гистологическом исследовании в этих случаях обнаруживается распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника [10]. Следует отметить, что при анализе базы данных наших пациентов мы столкнулись с данной проблемой. В 4 (44 %) из 9 случаев анализируемых опухолей III стадии с распространением за пределы капсулы надпочечника первично был выставлен диагноз II стадии АКР в связи с отсутствием прорастания в окружающие ткани и органы. Трое из этих пациентов живы без признаков рецидива в сроки 1,3; 5,7 и 134,8 мес. У 1 больного развился локальный рецидив через 13,1 мес. Сроки наблюдения за 2 пациентами явно недостаточные, чтобы говорить об успешности оперативного лечения. И, наоборот, у 2 из 7 больных со II стадией первоначально было заподозрено поражение регионарных ЛУ, что дало повод диагностировать местное распространение. После оперативного удаления первичной опухоли и расширенной лимфодиссекции у этих пациентов не было выявлено гистологических факторов риска. Оба ребенка живы без признаков рецидива 58,4 мес и 86,2 мес от момента постановки диагноза.

Следует отметить, что в имеющихся в литературе публикациях данные по выживаемости по стадиям значительно разнятся. Так, 5-летняя выживаемость может колебаться от 95 % до 74 %, от 53 % до 79 % и от 27 % до 44 % [6, 11–13]. Одной из причин являются некорректная оценка степени распространения опухоли на этапе диагностики и недооценка степени инвазии краев резекции. В целях адекватного представления результатов мы, ретроспективно анализируя базу данных, провели перестадирование ряда пациентов на основании современных критериев классификации IPACR/COG для детей. Были проведены пересмотры материалов визуализации (КТ, МРТ, ангиография) и гистологических препаратов. При наличии неполных данных пациент исключался из анализа. При среднем сроке наблюдения, превы-

шающем 5 лет, ОВ и БРВ в группах пациентов с I, II и III стадиями составили 100 %, 71 % и 17 % и 100 %, 71 % и 14 % соответственно. Ожидаемо низкую выживаемость в группе больных с местно-распространенным процессом можно объяснить большим периодом наблюдения в группе в целом и использованием комплексных критериев стадирования со скрупулезным изучением гистологического материала.

Что касается выбора хирургического доступа, то на настоящий момент лапароскопия может рассматриваться в качестве альтернативы лапаротомии только в случае опухолей размерами не более 5 см, отсутствии подозрения на распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника, низкой метаболической активности опухоли при позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой и наличии опытного хирурга. До сих пор опубликованные данные, сравнивающие эффективность и безопасность лапароскопии и лапаротомии для АКР, не являются окончательными, поскольку все серии являются ретроспективными, с ограниченным числом пациентов и, как правило, без последующего длительного наблюдения. В 2 исследованиях сообщалось о 86 % местных рецидивов с перитонеальным канцероматозом в группе лапаротомии и 100 % в группе лапароскопии [14, 15]. Напротив, в других исследованиях представлены доказательства того, что лапароскопия может быть сопоставима с лапаротомией у пациентов с АКР I и II стадий с точки зрения БРВ [16].

Что касается расширения хирургического вмешательства, создается впечатление, что систематическая плановая ипсилатеральная нефрэктомия не ведет к снижению частоты местных рецидивов при отсутствии массивной местной инвазии в почку [17]. Однако при доказанной инвазии опухоли в окружающие органы, а также при подозрении на поражение регионарных ЛУ расширение объема оперативного лечения может и должно рассматриваться оперирующим хирургом в стремлении выполнить радикальную резекцию. Подобный подход показал свою эффективность в протоколе группы COG ARAR0332 и в комбинации с системной ХТ обеспечил рекордную 5-летнюю БРВ, равную 81 %, у пациентов с III стадией [14]. В нашем исследовании лапароскопическая операция была выполнена у 4 больных с I стадией и средним размером опухоли 3,4 (2,2–4,6) см. Во всех случаях не было обнаружено неблагоприятных факторов риска при гистологическом исследовании, а индекс Ki-67 в среднем равнялся 6. Все пациенты живы без признаков рецидива с минимальным сроком наблюдения в группе 39 мес.

Опубликованный в начале 2021 г. метаанализ на базе 42 исследований с участием 1006 пациентов до 18 лет показал, что факторами положительного прогноза на выздоровление являются возраст младше 4 лет ($p < 0,00001$), наличие несекретируемой опухоли ($p = 0,004$), микроскопически радикальная хирургическая резекция при локализованных стадиях ($p < 0,00001$), объем опухоли $\leq 200 \text{ см}^3$ ($p < 0,0001$), вес опухоли $\leq 100 \text{ г}$ ($p < 0,00001$), максимальный размер опухоли $< 10 \text{ см}$ ($p < 0,0009$) и I стадия процесса ($p < 0,00001$). Также наличие гиперсекреции опухолью глюкокортикоидов и клинический синдром Кушинга у пациента ухудшают прогноз и негативно сказываются на выживаемости ($p < 0,0001$) [18]. Наше исследование подтвердило значимость таких факторов, как R0-резекция, объем первичной опухоли и ее вес, значение индекса Ki-67 < 15 . Все эти факторы достоверно влияли на 5-летнюю ОВ и БРВ. Так, при уровне Ki-67 < 15 5-летняя БРВ составила 93 % против 12,5 % в группе пациентов с экспрессией Ki-67 ≥ 15 ($p < 0,0001$), а радикальное удаление опухоли позволило достичь БРВ в 86 % против 0 % у пациентов с резидуальной опухолью ($p < 0,0001$). Следует заметить, что в 5 из 8 случаев высокой экспрессии Ki-67 речь шла о пациентах с III стадией АКР, что само по себе негативно сказывалось на прогнозе. Наличие клинического синдрома Кушинга и возраст больных не оказали достоверного влияния на исходы локализованного и местно-распространенного АКР, вероятно, в связи с малым числом наблюдений в группах.

Заключение

Следует сказать, что поскольку имеется строгая позитивная корреляция высоких показателей выживаемости с малым размером опухоли и степенью радикальности оперативного вмешательства, на первый план выходят не столько вопросы терапии, сколько ранней и полноценной диагностики АКР у детей. Организация и поддержание работы рентгенодиагностической и патологоморфологической служб в определении прогноза детей с АКР имеет не меньшее значение, чем работа клиницистов, в связи с чем целесообразно проводить весь процесс диагностики и лечения в специализированном онкологическом учреждении. Также следует принять во внимание данные протокола ARAR0332, свидетельствующие о возможности получения хороших результатов лечения при проведении расширенных операций и интенсивной и достаточно длительной ХТ в послеоперационном периоде у пациентов с местно-распространенным АКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sharma E., Dahal S., Sharma P., Bhandari A., Gupta V., Amgai B., Dahal S. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma: A United States population-based study. *J Clin Med Res* 2018;10(8):636–40. doi: 10.14740/jocmr3503w.
- Rescorla F.J. Malignant adrenal tumors. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:48–56. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.11.008.
- Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:549–54. doi: 10.1053/jpsu.2001.22280.
- McAteer J.P., Huaco J.A., Gow K.W. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg* 2013;48:1025–31. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.017.
- Ichijo T., Ueshiba H., Nawata H., Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: The first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J* 2020;67:141–52. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0486.
- Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:667. doi: 10.1677/erc.1.01029.
- Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D., Bentrem D.J., Winchester D.J., Kebebew E., Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008;113:3130–6. doi: 10.1002/cncr.23886.
- Sandrini R., Ribeiro R.C., DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2027–31. doi: 10.1210/jcem.82.7.4057.
- Children's Oncology Group. 2010. ARAR0332. Treatment of adrenocortical tumors with surgery plus lymph node dissection and multiagent chemotherapy: A groupwide phase III study. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/arar0332>.
- Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D., Doherty G.M. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery* 2012;152:1150–7. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.024.
- Mastellaro M.J., Ribeiro R.C., Oliveira-Filho A.G., Seidinger A.L., Cardinalli I.A., Miranda E.C., Aguiar S.S., Brandalise S.R., Yunes J.A., Barros-Filho A.A. Adrenocortical tumors associated with the TP53 p.R337H germline mutation can be identified during child-care consultations. *J Pediatr (Rio J)* 2018;94:432–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.009.
- Rodriguez-Galindo C., Krailo M.D., Pinto E.M., Pashankar F., Weldon C.B., Huang L., Caran E.M., Hicks J., McCarville M.B., Malkin D., Wasserman J.D., de Oliveira Filho A.G., LaQuaglia M.P., Ward D.A., Zambetti G., Mastellaro M.J., Pappo A.S., Ribeiro R.C. Treatment of childhood adrenocortical carcinoma (ACC) with surgery plus retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and multiagent chemotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0332 protocol. *J Clin Oncol* 2021;JCO2002871. doi: 10.1200/JCO.20.02871.
- Brix D., Allolio B., Fenske W., Agha A., Dralle H., Jurowich C., Langer P., Mussack T., Nies C., Riedmiller H., Spahn M., Weismann D., Hahner S., Fassnacht M.; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010;58:609–15. doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.024.
- Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N., Vassilopoulou-Sellin R., Perrier N.D., Evans D.B., Lee J.E. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005;138:1078–85; discussion 1085–6. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.012.
- Grubbs E.G., Callender G.G., Xing Y., Perrier N.D., Evans D.B., Phan A.T., Lee J.E. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol* 2010;17:263–70. doi: 10.1245/s10434-009-0716-x.
- Lombardi C.P., Raffaelli M., De Crea C., Boniardi M., De Toma G., Marzano L.A., Miccoli P., Minni F., Morino M., Pelizzo M.R., Pietrabissa A., Renda A., Valeri A., Bellantone R. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery* 2012;152:1158–64. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.014.
- Gaujoux S., Brennan M.F. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2012;152:123–32. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.030.
- Zambaiti E., Duci M., De Corti F., Gamba P., Dall'Igna P., Ghidini F., Virgone C. Clinical prognostic factors in pediatric adrenocortical tumors: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2021;3:e28836. doi: 10.1002/pbc.28836.

Статья поступила в редакцию: 20.04.2021. Принята в печать: 25.05.2021.

Article was received by the editorial staff: 20.04.2021. Accepted for publication: 25.05.2021.

Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва

Т.Л. Ушакова^{1,2}, Е.А. Тузова³, А.Д. Шутова³, О.В. Горовцова¹, Т.Г. Гаспарян^{1,4}, А.Х. Бекашев¹, В.Г. Поляков¹⁻³

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Введение. Стандартная энуклеация глаза (ЭГ) не всегда может гарантировать достаточную длину резекции зрительного нерва (ЗН), чтобы опухолевые клетки не распространялись по ЗН до линии пересечения. Операционный доступ и объем хирургического вмешательства определяются распространением и локализацией опухоли, а также квалификацией операционной бригады.

Цель исследования — оценить роль расширенных хирургических вмешательств при распространении экстраокулярной опухоли на ЗН.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов с ретинобластомой (РБ) и макроинвазией ЗН при первичной визуализации на магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или микроморфологической инвазией линии резекции ЗН после ЭГ. Четыре из 9 пациентов получали лечение с использованием первичной/вторичной ЭГ, индукционной химиотерапии (ХТ) и высокодозной ХТ (ВДХТ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Пяти из 9 больных выполнены вторичные расширенные хирургические вмешательства: экзентерация орбиты ($n = 1$); костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН ($n = 2$), в 1 случае в сочетании с ЭГ; субфронтальная краниотомия ($n = 1$) и орбитозигматическая краниотомия ($n = 1$) с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ с адъювантной ДЛТ (исключая последний случай) и ХТ, без ВДХТ.

Результаты. Следует отметить, что общая выживаемость (ОВ) 5 пациентов с полной микроскопической резекцией (R0) после расширенных вторичных операций составила $75 \pm 0,217\%$ со средним сроком наблюдения $77,25 \pm 18,8$ мес, тогда как у 4 больных с R1 ($n = 4$) без вторичных расширенных операций с ВДХТ ОВ достигла лишь $50 \pm 0,25\%$ со средним сроком наблюдения $57 \pm 24,8$ мес.

Заключение. МРТ обязательна для первичной диагностики РБ, особенно когда есть риск распространения опухоли по ЗН. Вторичная операция с R0-резекцией положительно влияет на выживаемость. Необходимость адъювантной ДЛТ и ХТ после операции должна обязательно обсуждаться.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, экстраокулярная форма ретинобластомы с инвазией зрительного нерва, высокодозная химиотерапия, расширенные операции с нейроофтальмологическим доступом

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Тузова Е.А., Шутова А.Д., Горовцова О.В., Гаспарян Т.Г., Бекашев А.Х., Поляков В.Г. Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):50–60.

Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic nerve

T.L. Ushakova^{1,2}, E.A. Tuzova³, A.D. Shutova³, O.V. Gorovtsova¹, T.G. Gasparyan^{1,4}, A.Kh. Bekyashev¹, V.G. Polyakov¹⁻³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1

Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁴Scientific Center of Neurology of the Ministry of Education and Science of the Russia;

80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Introduction. Standard eye enucleation (EE) may not always guarantee a sufficient length of resection of the optic nerve (ON) so that the tumor cells do not spread along the optic nerve at the intersection line. Surgical access and the scope of surgical intervention are determined by the spread and localization of the tumor, as well as the qualification of the operating team.

Purpose — to evaluate the role of extended surgical interventions in the spread of extraocular tumors on the ON.

Materials and methods. The study included 9 patients with retinoblastoma (RB) and macroinvasion of the ON during primary magnetic resonance imaging (MRI) and/or micromorphological invasion of the ON resection line after EE. 4 of the 9 patients were treated with primary/secondary EE, induction chemotherapy (CT) and high-dose CT (HDCT), radiation therapy (RT). 5 out of 9 patients underwent secondary extended surgical interventions: exenteration of the orbit ($n = 1$), osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON ($n = 2$) in combination with EE in one case, subfrontal craniotomy ($n = 1$) and orbitozygomatic craniotomy ($n = 1$) with prechiasmal resection of the ON and EE with adjuvant RT (excluding the latter case) and CT, without HDCT.

Results. It should be noted that the overall survival (OS) of 5 patients with complete microscopic resection (R0) after extended secondary operations was $75 \pm 0.217\%$ with an average follow-up period of 77.25 ± 18.8 months, while in 4 patients with R1 ($n = 4$) without secondary extended operations with HDCT reached only $50 \pm 0.25\%$ with an average follow-up period of 57 ± 24.8 months.

Conclusion. MRI is mandatory for the primary diagnosis of RB, especially when there is a risk of the tumor spreading through the ON. Secondary surgery with R0-resection has a positive effect on survival. The need for adjuvant RT and CT after surgery should be discussed.

Key words: children, retinoblastoma, extraocular retinoblastoma with optic nerve invasion, high-dose chemotherapy, extended operations with neuro-ophthalmic access

For citation: Ushakova T.L., Tuzova E.A., Shutova A.D., Gorovtsova O.V., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Polyakov V.G. Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):50–60.

Информация об авторах

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

Е.А. Тузова: студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: tuzovaelizaveta97@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>

А.Д. Шутова: студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: alexshutova12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>
О.В. Горовцова: врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o25091977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

Т.Г. Гаспарян: к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического (онкологического) отделения НИИ клинической онкологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, научный сотрудник нейрохирургического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, e-mail: drkoko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>, SPIN-код: 5198-5167

А.Х. Бекашев: д.м.н., врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим (онкологическим) отделением НИИ клинической онкологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: abekyashev@gmail.com

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

Information about the authors

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

E.A. Tuzova: Student of the General Medicine Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: tuzovaelizaveta97@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>

A.D. Shutova: Student of the General Medicine Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexshutova12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>

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

T.G. Gasparyan: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Neurosurgical (Oncological) Department of Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Researcher of the Neurosurgical Department at Scientific Center of Neurology of the Ministry of Education and Science of the Russia, e-mail: drkoko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>, SPIN-code: 5198-5167

A.Kh. Bekyashev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Neurosurgical (Oncological) Department of Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: abekyashev@gmail.com

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

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: участие в разработке концепции лечения, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование, составление резюме

Е.А. Тузова, А.Д. Шутова: сбор информации, обзор публикаций по теме статьи, участие в формировании и написании статьи

О.В. Горовцова: ведение пациентов, сбор информации

Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекашев: участие в разработке концепции хирургического лечения, проведение нейрохирургического этапа лечения, сбор данных, научное редактирование статьи

В.Г. Поляков: участие в разработке концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.L. Ushakova: participation in the development of the treatment concept, the collection of information, article design development, the formation of the article and its writing, literary editing, composing a resume

E.A. Tuzova, A.D. Shutova: the collection of information, review of publications on the topic of the article, participation in the formation and writing of the article

O.V. Gorovtsova: patient management, the collection of information

T.G. Gasparyan, A.Kh. Bekyashev: participation in the concept of surgical treatment, conducting the neurosurgical stage of treatment, data collection, scientific edition of the article

V.G. Polyakov: participation in the treatment concept, development of the article design, 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

При односторонней местно-распространенной внутриглазной опухоли с полной утратой зрения энуклеация глаза (ЭГ) может быть единственным методом для установления диагноза и исключения злокачественной опухоли [1].

Главными диагностическими методами при инвазии зрительного нерва (ЗН) являются магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным (в/в) контрастированием и гистологическое исследование операционного материала после ЭГ. Также у таких пациентов следует проводить расширенное общеклиническое обследование, включающее в себя МРТ спинного мозга с в/в контрастированием, цитологическое исследование цереброспинальной жидкости и костного мозга, сцинтиграфию костей.

Кроме уточнения диагноза гистологическое исследование позволяет выявить факторы риска для возможного метастазирования: массивная инвазия хориоидеи, распространение опухоли в переднюю камеру глаза с инвазией цилиарного тела и радужки, опухоль левая инфильтрация капсулы хрусталика, инвазия ЗН с распространением опухоли за решетчатую пластинку, наличие опухоли в крае резекции ЗН и микроинвазия склеры и экстрасклеральный рост опухоли, что наиболее изучено при ретинобластоме (РБ) [2–6].

Число работ, посвященных диагностике и лечению пациентов с распространенной инвазией ЗН при РБ, весьма ограничено. При экстраокулярном распространении опухоли на орбитальный, а иногда и интракраниальный сегмент ЗН ЭГ не решает проблему радикальной операции. Инвазия ЗН — это фактор риска распространения опухоли на центральную нервную систему (ЦНС), в том числе лептотомингеально, что является основной причиной смерти у детей с односторонней РБ [3, 5]. В данной статье представлен опыт лечения пациентов с распространением РБ по ЗН, подтвержденным МРТ и/или гистологическим исследованием после операции.

Понимая, что лечение больных с экстраокулярной РБ требует мультидисциплинарного подхода, мы сконцентрировали внимание на различных видах расширенных оперативных вмешательств, которые, на наш взгляд, в некоторых случаях являются определяющими для прогноза заболевания.

Цель исследования — оценить роль расширенных хирургических вмешательств при распространении экстраокулярной опухоли на ЗН.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошли 9 пациентов с РБ с макроинвазией ЗН, выявленной на первичной МРТ, и/или микроморфологической инвазией ЗН после ЭГ. Все больные были зарегистрированы и получали лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) в период с марта 2008 г. по июль 2020 г. Средний возраст пациентов

с РБ составил $36,7 \pm 5,9$ (12–65) месяца. Соотношение по полу — м:д = 2:1. Всем 9 больным в условиях НИИ ДООиГ проведены необходимые инструментальные и лабораторные методы диагностики согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Во всех случаях установлен диагноз односторонней РБ со следующими стадиями согласно международной классификации TNM (2018 г.): cT2вN0M0 — $n = 2$ (22,2 %), cT3вN0M0 — $n = 2$ (22,2 %), cT3сN0M0 — $n = 1$ (11,1 %), cT4a N0M0 — $n = 4$ (44,4 %). Не выявлено ни одного пациента с регионарным и/или отдаленным метастазированием. Следует отметить, что 6 из 9 больных (табл. 1, пациенты № 1–3, 5, 6 и 8) были направлены в НИИ ДООиГ из других учреждений с гистологически подтвержденной R1-линией резекции ЗН после ЭГ. Пациенты были разделены на 2 группы, характеристики которых представлены в табл. 1. У 4 из 9 больных программное лечение обязательно включало ВДХТ с аутотрансплантацией ПСКК, что наглядно представлено в табл. 1 и на рис. 1, 2. Пять из 9 пациентов пролечены без ВДХТ, но одним из этапов терапии у всех детей стали расширенные оперативные вмешательства различного объема: костно-пластическая латеральная орбитотомия с прекиалярной резекцией ЗН ($n = 2$), в 1 случае в сочетании с ЭГ; экзентерация орбиты ($n = 1$); орбитозигматическая краниотомия с прекиалярной резекцией ЗН ($n = 1$); субфронтальная краниотомия с прекиалярной резекцией ЗН и ЭГ ($n = 1$). Трех из 5 больных ЭГ первично выполнена в других медицинских учреждениях (табл. 1, пациенты № 5, 6, 8). У 1 из 3 пациентов по данным МРТ была подтверждена инфильтрация культи орбитальной части ЗН. В 2 из 5 случаев больные первично консультированы в НИИ ДООиГ, где выявлены МРТ-признаки распространения опухоли по ЗН на разных уровнях: от 13 мм в 1 наблюдении и вплоть до хиазмы — во 2-м. Все 5 пациентов получили от 2 до 3 курсов ССЕ (карбоплатин, циклофосфамид, этопозид) перед расширенной операцией и от 1 до 3 курсов ССЕ в послеоперационном периоде, в сочетании с ДЛТ — у 4 из 5 больных (табл. 2).

Результаты

В результате выжили 6 из 9 больных (2 из группы 1: пациенты № 3 и 4; 4 из группы 2: пациенты № 6–9). У всех умерших причиной смерти стало прогрессирование заболевания в ЦНС.

Следует отметить, что у 3 из 9 больных (см. табл. 1, пациенты № 4, 7 и 9), которым первично не выполнена ЭГ в связи с МРТ-признаками экстраокулярного роста опухоли, только в 2 из 3 случаев (см. табл. 1, пациенты № 7 и 9) в гистологических препаратах после операций выявлен патоморфоз IV степени как в глазу, так и в отрезке ЗН с отсутствием жизнеспособных опухолевых клеток в крае резекции ЗН. Напротив, у пациента № 4 после выполнения стандартной ЭГ не достигнута R0-резекция, при этом патоморфоз IV степени отмечен только в глазу, а в ЗН —

Таблица 1. Характеристики пациентов с экстракулярной односторонней ненаследственной РВ (начало)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (beginning)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – A, from another medical institu- tion after EE – B	Возраст, ког- да был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РВ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия сTNM, 2018/ группа (A.L. Murphy, 2005) Clinical Stage сTNM, 2018/ group (A.L. Murphy, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	Признаки высокого риска/схема лечения Signs of high risk/treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/ date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухолевые клетки на ли- нии резекции ЗН «+»/«-» (итог) Tumor cells on the ON resection line «+»/«-» (total)	Прогрес- сирование от начала ХТ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от нача- ла ХТ, мес Status (alive/ dead), period from the beginning of CT, months
Группа 1. Программное лечение с ВДХТ и трансплантацией ПСКК Group 1. Programmed treatment with HDCT and transplantation of peripheral blood stem cells												
1/Б	Свечение зрачка, 4 “Glow” of the pupil, 4	32	1	T3c/E	02.02.2008	Массивная инвазия хориоидеи, инвазия склеры, цилиарно- го тела, радужки, передней камеры, линии резекции ЗН, парабульбарной клетчатки, край резекции R1 Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, ciliary body, iris, anterior chamber, tumor resection line ON, parabulbar tissue, resection margin R1	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН и в пара- бульбарной клетчатке (см. рис. 1) Tumor cells at the margin of the ON resection and in the parabulbar tissue (see fig. 1)	–	–	+	7	Умер – мета- стазы в ЦНС, 8 Died – metastases in the central nervous system, 8
2/Б	Свечение зрачка, 7 “Glow” of the pupil, 7	23	2	T3в/E	04.03.2008	Инвазия линии резекции ЗН, край резекции R1 Invasion of the ON resection line, resection margin R1	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. рис. 1) Tumor cells at the margin of the ON resection (see fig. 1)	–	–	+	7	Умер – мета- стазы в ЦНС, 8 Died – metastases in the central nervous system, 8
3/Б	Снижение зрения, 59 Decreased vision, 59	65	2	T3в/E	01.12.2011	Инвазия линии резекции ЗН, край резекции R1 Invasion of the ON resection line, resection margin R1	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. рис. 1) Tumor cells at the margin of the ON resection (see fig. 1)	–	–	+	–	Жив, 107 Alive, 107

Таблица 1. Характеристики пациентов с экстраокулярной односторонней ненаследственной РБ (продолжение)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (continuation)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – А, from another medical institu- tion after EE – В	Возраст, ког- да был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РБ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия cTNM, 2018/ группа (A.L. Murphy, 2005) Clinical Stage cTNM, 2018/ group (A.L. Murphy, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	Признаки высокого риска/схема лечения Signs of high risk/treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухолевые клетки на ли- нии резекции ЗН «+»/«-» (итор) Tumor cells on the ON resection line «+»/«-» (total)	Прогрес- сирование от начала ХТ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от начала ХТ, мес Status (alive/dead), period from the beginning of CT, months
4/А	Покрасне- ние глаза, 9 Redness of the eye, 9	12	1	T4a/E	–	–	Буфтальм, деформа- ция заднего полюса глаза (см. рис. 2) Buphthalmos, deformation of the posterior pole of the eye (see fig. 2)	ЭГ 23.03.2016 EE 23.03.2016	Массивная ин- вазия хориоидеи, инвазия склеры, цилиарного тела, радужки, передней камеры, линии резекции ЗН. Па- томорфоз в глазу – IV степени, в ЗН – I степени, край резекции R1 Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, ciliary body, iris, anterior chamber, line of resection of the optic nerve. Pathomorphosis in the eye – IV degree, in the ON – I degree, edge of resection R1	+	–	Жив, 57 Alive, 57
Группа 2. Индивидуальное лечение с применением ИХТ, вторичных расширенных оперативных вмешательств и при необходимости ДТТ Group 2. Individual treatment using induction CT, secondary extended surgical interventions and if necessary RT												
5/Б	Свечение зрачка, 27 “Glow” of the pupil, 27	28	2	T2b/E	26.12.2017	Инвазия линии резекции ЗН Invasion of the ON resection line	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. табл. 2, пациент № 5) Tumor cells at the margin of the ON resection (see table 2, patient number 5)	Костно-пла- стическая латеральная орбитотомия с прека- нальной ре- зекцией ЗН 15.03.2018 Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON 15.03.2018	ЗН без опухолей, край резекции R0 ON without tumor, resection margin R0	–	11	Умер – мета- стазы в ЦНС, 12 Died – metastases in the central nervous system, 12

Таблица 1. Характеристики пациентов с экстраорбитальной односторонней ненаследственной РБ (продолжение)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (continuation)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – A, from another medical institu- tion after EE – B	Возраст, ко- гда был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РБ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия cTNM, 2018/ группа (A.L. Murphree, 2005) Clinical Stage cTNM, 2018/ group (A.L. Murphree, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	Признаки высокого риска/схема лечения Signs of high risk/treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухолевые клетки на ли- нии резекции ЗН «+»/«–» (итор) Tumor cells on the ON resection line “+”/“–” (total)	Прогрес- сирование от начала ЭГ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от начала ЭГ, мес Status (alive/dead), period from the beginning of CT, months
6/Б	Покрасне- ние глаза, 12 Redness of the eye, 12	29	1	T2в/Е	10.10.2017	Массивная инвазия хориоидеи, инва- зия склеры, линии резекции ЗН Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, resection line of the ON	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. табл. 2, пациент № 6) Tumor cells at the margin of the ON resection (see table 2, patient number 6)	Орбитозито- матическая краниотомия с прехиаз- мальной резекцией ЗН 12.12.2017 Orbitozygomatic craniotomy with prechiasmal resection of the ON 12.12.2017	ЗН без опухоле- вых дистрофиче- ских изменений, край резекции R0 ON without tumor with dystrophic changes, resection margin R0	–	–	Жив, 36 Alive, 36
7/А	Покрасне- ние глаза, 57 Redness of the eye, 57	59	1	T4а/Е	–	–	МРТ-призна- ки прехи- азмальной инфильтра- ции ЗН (см. табл. 2, пациент № 7) MRI signs of prechiasmal infiltration of the ON (see table 2, patient number 7)	Субфрон- тальная краниотомия с прехиаз- мальной резекцией ЗН и ЭГ 20.09.2012 Subfrontal craniotomy with prechiasmal resection of the ON and EE 20.09.2012	РБ с явлениями посттерапевтиче- ского патоморфоза IV степени с фоку- сами опухолевых клеток в состоя- нии дистрофии и кальцификации с распространением в ЗН, гемофтальм, край резекции R0 RB with symptoms of grade IV post-therapeutic pathomorphosis with foci of tumor cells in a state of dystrophy and calcification with spread to the ON, hemophthalmus, resection margin R0	–	–	Жив, 99 Alive, 99

Таблица 1. Характеристика пациентов с экстракраниальной односторонней неинвазивной РБ (окончание)*
Table 1. Characteristics of patients with extracranial unilateral noninvasive RB (end)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – A, from another medical institu- tion after EE – B	Возраст, ког- да был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РБ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия сTNM, 2018/ группа (A.L. Murphree, 2005) Clinical Stage сTNM, 2018/ group (A.L. Murphree, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	ППризнаки высо- кого риска/схема лечения Signs of high risk/ treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухоле- вые клетки на линии резекции ЗН «+»/«-» (итог) Tumor cells on the ON resection line “+”/“-” (total)	Прогрес- сирование от начала ХТ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от начала ХТ, мес Status (alive/dead), period from the beginning of CT, months
8/Б	Свечение зрачка, 12 “Glow” of the pupil, 12	24	1	T4a/E	05.06.2013	Массивная инвазия хорио- идеи, инва- зия склеры, цилиарного тела, передней камеры, линии резекции ЗН Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, ciliary body, anterior chamber, resection line of the ON	МРТ-призна- ки опухолевой инфильтрации орбитальной части ЗН и латеральной прямой мышцы глаза? (см. табл. 2, пациент № 8) MRI signs of tumor infiltration of the orbital part of the ON and the lateral rectus muscle of the eye? (see table 2, patient number 8)	Экзентера- ция орбиты 15.08.2013 Orbit exenteration 15.08.2013	ЗН с опухолевыми клетками без ле- чебного патомор- фоза, резекция R0 ON with tumor cells without therapeutic pathomorphosis, resection R0	–	Жив, 88 Alive, 88	
9/А	Свечение зрачка, 34 “Glow,” of the pupil, 34	36	1	T4a/E	–	–	МРТ-признаки ор- битальной инфи- льтрации части ЗН на 1,3 см (см. табл. 2, пациент № 9) MRI signs of infiltration of the orbital part of the ON by 1.3 cm (see table 2, patient number 9)	Костно-пла- стическая латеральная орбитотомия с преканаль- ной резекци- ей ЗН и ЭГ 24.09.2020 Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON and EE 24.09.2020	Признаки IV степени лечебного пато- морфоза в глазу и ЗН без активной опухоли, край резекции R0 Grade IV signs of therapeutic pathomorphosis in the eye and ON without active tumor, resection margin R0	–	Жив, 5 Alive, 5	

Примечание. * – данные представлены по состоянию на декабрь 2020 г.; ХТ – химиотерапия; ВДХТ – высокодозная ХТ; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; ИХТ – индукционная ХТ; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

Note. * – data presented as of december 2020; CT – chemotherapy; HDCT – high-dose chemotherapy; RT – radiation therapy.

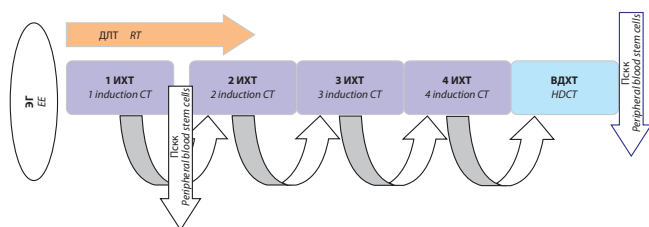


Рис. 1. Схема ветвь А
Fig. 1. Branch A scheme

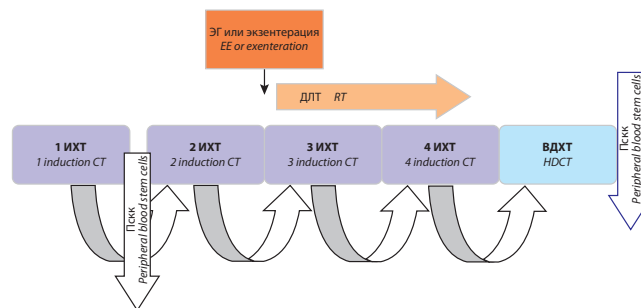


Рис. 2. Схема ветвь Б
Fig. 2. Branch B scheme

Таблица 2. Лечение пациентов с R1-резекцией РБ или подтвержденной на МРТ опухолевой инфильтрацией ЗН с применением вторичных расширенных операций

Table 2. Treatment of patients with R1-resection of RB or MRI-confirmed tumor infiltration of the tumor with the use of secondary extended operations

№ пациента Patient number	Программа лечения Treatment program	Расширенная вторичная операция Extended secondary surgery
5	ЭГ + 1**VEC + 2CCE + операция + 2CCE с ДЛТ EE + 1**VEC + 2CCE + operation + 2CCE with RT	Костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON
6	ЭГ + 2***CCE + операция + 2CCE с ДЛТ EE + 2***CCE + operation + 2CCE with RT	Орбитозигматическая краниотомия с прехиазмальной резекцией ЗН Orbitozygomatic craniotomy with prechiasmal resection of the ON
7	3 CCE + операция + ДЛТ с 3CCE с поддержкой ПСКК 3 CCE + operation + RT with 3CCE with support of peripheral blood stem cells	Субфронтальная краниотомия с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ Subfrontal craniotomy with prechiasmal resection of the ON and EE
8	ЭГ + 2CCE + операция + 1CCE с ДЛТ EE + 2CCE + operation + 1CCE with RT	Экзентерация орбиты Orbit exenteration
9	2CCE + операция + 4CCE 2CCE + operation + 4CCE	Костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН и ЭГ Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON and EE

Примечание. **VEC — винкристин 0,05 мг/кг в 1-й день, этопозид 5 мг/кг в 1-й и 2-й дни, карбоплатин 18,6 мг/кг в 1-й день; ***CCE — карбоплатин 500 мг/м² в 5-й день, циклофосфамид 400 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, этопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Note. **VEC — vincristine 0.05 mg/kg on the 1st day, etoposide 5 mg/kg on the 1st and 2nd days, carboplatin 18.6 mg/kg on the 1st day; ***CCE — carboplatin 500 mg/m² on day 5, cyclophosphamide 400 mg/m² on days 1, 2, 3, 4, 5, etoposide 100 mg/m² on days 1, 2, 3, 4, 5.

I степени. Кроме этого, не отмечено патоморфоза в культе удаленного ЗН у пациента № 8, которому после ЭГ с R1-резекцией ЗН и подтвержденной после операции на МРТ опухолевой инфильтрацией культы ЗН проведены 2 курса ХТ.

Следует отметить, что ОВ у пациентов с полной микроскопической резекцией (R0) после расширенных вторичных операций составила $75 \pm 0,217\%$ со средним сроком наблюдения $77,25 \pm 18,8$ мес, тогда как у пациентов с R1-резекцией ($n = 4$) без проведения вторичных расширенных операций, но с ВДХТ достигла лишь $50 \pm 0,25\%$ со средним сроком наблюдения $57 \pm 24,8$ мес (рис. 3).

Обсуждение

РБ — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения с частотой встречаемости 1:15 000–20 000 [7]. Чаще всего наблюдается у детей до 5 лет. Средний возраст дебюта составляет 24 месяца для унилатеральной РБ и 15 месяцев для билатеральной РБ [8]. Односторонняя РБ встречается в 60–70 % случаев, билатеральная в 30–40 % [9]. Крайне редко встречается трехсторонняя РБ, сочетающая двустороннее поражение глаз и шишковидное тело. Для классификации интраокулярных опухолей использу-

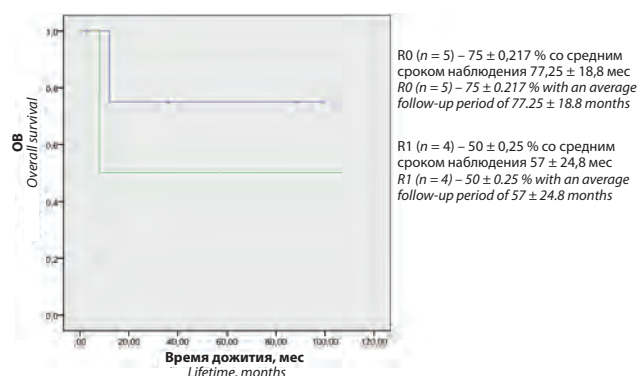


Рис. 3. График ОВ у пациентов с экстраокулярной РБ в зависимости от R0/R1-линий резекции ЗН

Fig. 3. OS graph in patients with extraocular RB depending on R0/R1-lines of the ON resection

ется система ICRB, включающая в себя 5 стадий (А, В, С, D, Е) [10]. По степени распространения опухоли можно выделить интра- и экстраокулярную форму. К экстраокулярной форме РБ относят гематогенное и лимфогенное метастазирование, распространение на орбиту, околоносовые пазухи и интракраниально, а также рост опухоли по ЗН с возможным поражением ЦНС. Для классификации РБ с экстраокулярным распространением применяются несколько систем

стадирования: International Retinoblastoma Staging System, разработанная G.L. Chantada et al.; TNM или классификация American Joint Committee on Cancer (AJCC), учитывающая особенности семейной формы РБ, которые могут сыграть роль для более точного прогноза для сохранения глазного яблока, метастазирования и спасения жизни пациента [10, 11]. Частота встречаемости экстраокулярной РБ напрямую зависит от социально-экономического уровня страны и ранней выявляемости опухоли. Так, в развивающихся странах она довольно высока и колеблется от 0,5 % в Индии до 40 % в Непале, такой широкий диапазон цифр объясняется чрезвычайно малым числом исследований по данному заболеванию [12]. Дебют экстраокулярной РБ происходит несколько позже (в среднем в 3 года), чем при интраокулярной форме. Согласно литературным данным, средний возраст дебюта экстраокулярной РБ колеблется от 30 до 38 месяцев. Наряду с лейкокорией ранними симптомами выступают проптоз или экзофтальм [12], снижение или полная утрата зрения, вторичная глаукома и рубеоз радужки [13].

Экстраокулярная РБ является главной причиной смерти у детей с РБ в развивающихся странах, что обусловлено поздней диагностикой и отсутствием общепринятых программ лечения [12]. Выживаемость пациентов с экстраокулярным распространением опухоли составляет менее 50 % [14]. Выявление инвазии орбиты ассоциировано с повышением риска метастазирования в 10–27 раз по сравнению с неинвазивным вариантом [12]. Инвазия ЗН при РБ встречается в 25,5–48,6 % энуклеированных глаз, но только распространение опухоли за пределы глаза (ретроламинарная инвазия) ассоциировано с более плохим прогнозом [2]. В связи с применением адьювантной химиолучевой терапии выживаемость пациентов с распространением опухоли на ЗН увеличилась и составляет более 90 % [13], но существует корреляция между степенью инвазии ЗН и выживаемостью. Так, у больных с позитивным краем резекции после ЭГ показатели выживаемости значительно хуже, чем у пациентов с минимальной инвазией ЗН [2].

Риск диссеминации опухоли возрастает со степенью инвазии в ЗН, поэтому важно определить гистопатологический риск после ЭГ. Так, основными факторами риска метастазирования являются ретроламинарная инвазия ЗН, включая край резекции, и инвазия хориоидеи более 3 мм в диаметре, что диктует назначение адьювантной ХТ [10].

К настоящему моменту нет общепризнанных протоколов лечения, поэтому до сих пор существуют некоторые различия в выборе тактики терапии между клиниками. Основными видами лечения являются системная ХТ (неoadьювантная и адьювантная), хирургическое лечение, ДЛТ [15].

Так, G.L. Chantada et al. предлагают протокол лечения, включающий в себя неoadьювантную полихимиотерапию (ПХТ), ЭГ, адьювантную химиолучевую

терапию. Так как ЦНС-рецидивы встречаются довольно часто, идеальный препарат для ХТ должен хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер. Использование интратекальной ХТ потенциально нейротоксично и не показало лучших результатов в сравнении со схемой без интратекательной ХТ [16].

В своей статье авторы представляют собственные протоколы лечения в зависимости от выделяемых ими групп: первичная орбитальная РБ, вторичная орбитальная РБ (развивается после первичной ЭГ, что возможно при неточной дооперационной диагностике распространенности опухоли, незамеченной перфорации глаза или присутствии опухолевых клеток в крае резекции), «случайная» орбитальная РБ (при перфорации глазного яблока во время ЭГ, при тонкоигольной биопсии и других внутриглазных операциях), выраженная орбитальная РБ (эписклеральные узлы или инвазия ЗН выявляется во время ЭГ), микроскопическая орбитальная РБ (экстраокулярное распространение выявляется при гистологическом исследовании операционного материала) [12].

При первичной орбитальной РБ используют неoadьювантную системную ВДХТ по схеме VEC в количестве 3–6 курсов, хирургическое лечение в объеме ЭГ, расширенной ЭГ или экзентерации. Последующее лечение включает в себя лучевую терапию и адьювантную ХТ (12 курсов).

При вторичной орбитальной РБ также используются неoadьювантная ХТ, хирургическое лечение в объеме эксцизии резидуальных опухолевых масс или экзентерации, ДЛТ, 12 курсов адьювантной ХТ.

В случае со «случайной» орбитальной РБ следует уделять особое внимание диагностике метастатического поражения. При данном варианте заболевания необходимо как можно быстрее удалить пораженный глаз с последующим проведением системной ХТ и ДЛТ.

Несмотря на различия в происхождении разных вариантов экстраокулярной РБ, их лечение отличается лишь объемом хирургического вмешательства. В данной работе пациенты с различными вариантами опухолей получали одинаковую неoadьювантную и адьювантную ХТ и ДЛТ.

S. Kaliki et al. рекомендуют проводить первичную ЭГ с 6 циклами адьювантной ПХТ для пациентов с постламинарной инвазией ЗН и 12 курсов адьювантной ПХТ и ДЛТ для пациентов с положительным краем резекции [13].

Несмотря на развитие консервативной терапии, хирургическое лечение является в некоторых случаях определяющим. Хирургический метод позитивно влияет на выживаемость у детей с внутриглазными опухолями с экстраокулярным распространением. Количество работ, описывающих возможности комбинированных офтальмологических и нейрохирургических оперативных вмешательств, крайне мало и они включают в себя описание клинических случаев РБ и обширной инвазии ЗН [17, 18], возможности

трансназального доступа при постламинарной инвазии ЗН [19]. Вид оперативного доступа определяется степенью инвазии ЗН. Так, для опухолей, затрагивающих орбитальную часть ЗН, используются птериональный и субфронтальные доступы, позволяющие выполнить прехиазмальную резекцию ЗН [20] и тем самым расширить объем оперативного вмешательства и добиться R0-резекции, чего нельзя сделать при стандартной ЭГ у пациентов с обширной инвазией ЗН.

Наше исследование продемонстрировало необходимость более детального подхода к первичной диагностике РБ, особенно при показаниях к ЭГ и противопоказаниях к ней в связи с обнаруженными МРТ-признаками экстраокулярного роста опухоли. МРТ с в/в контрастированием обязательно к выполнению при первичной диагностике, что позволит избежать ошибок в истинной распространенности опухоли.

Не следует стремиться сделать заведомо радикальную операцию в объеме ЭГ при отсутствии уверенности, что будет достигнута R0-резекция ЗН в случае опухолевой инфильтрации его орбитальной/интракраниальной части. Неоадьювантная ХТ с последующей расширенной операцией поможет выполнить эту задачу. Необходимо рассматривать максимально возможный объем вторичной резекции ЗН при его инфильтрации и R1-резекции, а именно прехиазмальную резекцию ЗН, что должно коллегиально обсуждаться на междисциплинарных консилиумах и тумор-бордах клиники. Кроме этого, пока нельзя полностью отказаться от адьювантной химиолучевой терапии у данной категории больных.

В случае выполнения вторичной R0-резекции ЗН возможен отказ от ВДХТ.

Заключение

Небольшое число пациентов не позволяет сделать окончательные выводы.

Однако больным с РБ с макроскопической инвазией ЗН при первичной диагностике рекомендовано специфическое усиленное ведение. В инструментальную диагностику обязательно должна быть включена МРТ орбит и головного мозга с в/в контрастированием, а при макроинвазией ЗН – расширение до МРТ спинного мозга, с проведением цитологического исследования костного мозга и ликвора для исключения метастазирования. Неоадьювантная ХТ должна быть терапией 1-й линии у данных пациентов.

В тактике ведения необходима предоперационная оценка состояния ретробульбарного пространства у больных с отсутствием визуализации диска ЗН. Следует отметить, что предоперационная ХТ не всегда приводит к полному лизису опухоли во всем гистологическом препарате (глаз и ЗН), а иногда и вовсе отсутствует в ЗН. Вторичная хирургия – очень важный этап, и его должны выполнять опытные врачи-офтальмологи и нейрохирурги, чтобы получить R0-резекцию.

Всем пациентам следует проводить адьювантную ХТ, даже если гистологический анализ не показывает остаточных факторов риска и имеется полный некроз опухоли, а также ДЛТ в случае положительного края резекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schlueter S., Metz K., Bornfeld N., Görlicke S., Schlamann M., Sirin S., Biewald E. Intraokulare Raumforderungen im Kindesalter ohne Retinoblastom [Intraocular Tumors other than Retinoblastoma in Children]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(7):838–44. doi: 10.1055/s-0041-102899.
- Magrann I., Abramson D.H., Ellsworth R.M. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96(2):217–22. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32910-1.
- Messmer E.P., Heinrich T., Höpping W., de Sutter E., Havers W., Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98(2):136–41. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32325-x.
- Rootman J., Hofbauer J., Ellsworth R.M., Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 1976;11(2):106–14. PMID: 1078326.
- Shiels C.L., Shields J.A., Baez K., Cater J.R., De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73(3):692–8. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<692::aid-cnrcr2820730331>3.0.co;2-8.
- Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации. *Онкохирургия* 2011;3(4):4–8. [Ushakova T.L., Pavlovskaya A.I., Polyakov V.G. Morphological prognostic factors in children with unilateral retinoblastoma after initial enucleation. *Oncokirurgia = Oncosurgery* 2011;3(4):4–8. (In Russ.)].
- Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Близнетц Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. *Онкопедиатрия* 2015;2(1):30–8. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling. *Onkopediatriya = Onkopediatria* 2015;2(1):30–8. (In Russ.)].
- Lohmann D.R., Gallie B.L. Retinoblastoma. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301625.
- 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.
- Chantada G., Doz F., Antoneli C.B., Grundy R., Stannard F.F.C., Dunkel I.J., Grabowski E., Leal-Leal C., Rodríguez-Galindo C., Schwartzman E., Popovic M.B., Kremens B., Meadows A.T., Zucker J.M. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):801–5. doi: 10.1002/pbc.20606.
- Kaewkhaw R., Rojanaporn D. Retinoblastoma: Etiology, Modeling, and Treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2304. doi: 10.3390/cancers12082304.
- Honavar S.G., Manjandavida F.P., Reddy V.A.P. Orbital retinoblastoma: an update. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(6):435–42. doi: 10.4103/ijo.IJO_352_15.
- Kaliki S., Tahiliani P., Mishra D.K., Srinivasan V., Ali M.H., Reddy V. Optic nerve infiltration by retinoblastoma. Predictive Clinical Features and Outcome. *Retina* 2016;36(6):1177–83. doi: 10.1097/IAE.0000000000000861.
- AlAli A., Kletke S., Gallie B., Lam W.C. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(3):160–8. doi: 10.22608/APO.201870.
- Chantada G., Schaiquevich P. Management of retinoblastoma in children: current status. *Paediatr Drugs* 2015;17(3):185–98. doi: 10.1007/s40272-015-0121-9.
- Chantada G.L., Gutter M.R., Fandiño A.C., Raslawski E.C., de Davila M.T., Vaiani E., Scopinaro M.J. Treatment results in patients with retinoblastoma and invasion to the cut end of the optic nerve. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):218–22. doi: 10.1002/pbc.21735.
- Shannon C.E.G., Jaeger R., Forster F.M. The Combined Intracranial and Orbital Operation for Bilateral Retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1944;42:326–33. PMID: 16693356.
- Sacks J.G., McLennan J.E. Transcranial enucleation for optic nerve tumor. *Neurosurgery* 1981;9(2):166–8. doi: 10.1227/00006123-198108000-00010.
- Almarzouki H.S., Bababeygy S.R., Berry J.L., Murphree A.L. Optic nerve length in enucleated specimens of retinoblastoma eyes: a surgical approach to retinoblastoma. *J AAPOS* 2011;15(1):e11. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.01.043.
- Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горбунова Т.В., Горовцова О.В., Долгополов И.С., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Глеков И.В., Поляков В.Г. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(4):83–92. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-83-92. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorbunova T.V., Gorovtsova O.V., Dolgoplov I.S., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Glekov I.S., Polyakov V.G. Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):83–92. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 05.05.2021. Принята в печать: 17.05.2021.
Article was received by the editorial staff: 05.05.2021. Accepted for publication: 17.05.2021.

Лечение тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, у детей со злокачественными новообразованиями кроветворной системы: опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Н.В. Сидорова¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, И.О. Костарева^{1,3}, Т.З. Алиев¹, А.Ю. Елфимова¹,
Ю.В. Лозован¹, Т.Ю. Павлова¹, Ю.С. Коркина⁴, Т.В. Горбунова¹, З.В. Григорьевская¹,
И.Н. Петухова¹, Н.Ю. Епифанова¹, К.И. Киргизов¹

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

²Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117; ³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 11

Контактные данные: Наталья Валерьевна Сидорова valerevna25@mail.ru

Введение. Тактика терапии бактериальных инфекций у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной системы на этапе полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) до настоящего момента не имеет четко сформулированного протокола. Разработанные в настоящее время рекомендации отдельных групп специалистов по изучению проблем антибиотикотерапии, таких как EMBT, NCCN, ECIL, Sepsis-3, зачастую не включают всего спектра клинических факторов риска развития тяжелых осложнений, обусловленных именно *Klebsiella pneumoniae*, обладающей множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Цель исследования — демонстрация опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ), в рамках которого выбор антибактериальной терапии проводился с учетом спектра микроорганизмов, выявленных у пациента перед этапом противоопухолевой терапии, а также данных о МЛУ микроорганизмов, обнаруженных у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) крови на фоне фебрильной нейтропении (ФН) на этапах ПХТ и ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов, которым проводили ПХТ либо ТГСК по поводу ЗНО кроветворной системы с октября 2019 г. по октябрь 2020 г. в НИИ ДООГ с доказанной колонизацией *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ.

Результаты. У 5 пациентов со ЗНО кроветворной системы с индуцированной аплазией кроветворения и в иммуносупрессивном статусе после ПХТ и на этапе ТГСК доказана колонизация *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ. Принимая во внимание высокий риск летального исхода, данным больным требуется ранняя инициация терапии антибактериальными препаратами «резерва» вне текущих стандартных протоколов эмпирической антибактериальной терапии при развитии у них ФН. Наш опыт показал, что зачастую базовые протоколы могут быть неадекватными тяжести состояния таких пациентов в конкретный промежуток времени.

Выводы. Суммируя наш ограниченный опыт можно сделать вывод о необходимости дополнительного изучения и выделения факторов риска развития тяжелых инфекционных осложнений, обусловленных *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ, у пациентов на этапе ПХТ и ТГСК, и создания алгоритмов ведения такой группы крайне сложных пациентов.

Ключевые слова: злокачественные заболевания кроветворной системы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *Klebsiella pneumoniae*, множественная лекарственная устойчивость, цефтазидим/авибактам

Для цитирования: Сидорова Н.В., Мачнева Е.Б., Валиев Т.Т., Костарева И.О., Алиев Т.З., Елфимова А.Ю., Лозован Ю.В., Павлова Т.Ю., Коркина Ю.С., Горбунова Т.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Епифанова Н.Ю., Киргизов К.И. Лечение тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, у детей со злокачественными новообразованиями кроветворной системы: опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):61–72.

Treatment of severe infectious complications caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children with malignant neoplasms of the hematopoietic system: experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

N.V. Sidorova¹, E.B. Machneva^{1,2}, T.T. Valiev¹, I.O. Kostareva^{1,3}, T.Z. Aliev¹, A.Yu. Elfimova¹, Yu.V. Lozovan¹, T.Yu. Pavlova¹, Yu.S. Korkina⁴, T.V. Gorbunova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, N.Yu. Epifanova¹, K.I. Kirgizov¹
¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 119571, Russia; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. So far there has been no clear protocol on the treatment of bacterial infections in hematopoietic cancer patients undergoing polychemotherapy (PCT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Guidelines available from antibiotic therapy panels such as EMBT, NCCN, ECIL, Sepsis-3 often fail to cover the entire spectrum of clinical risk factors of severe complications caused specifically by multiresistant *Klebsiella pneumoniae*.

The aim of the study — is to showcase the clinical experience of demonstration of the experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center with respect to adjusting antibacterial therapy for the spectrum of microorganisms found in the patient before the onset of antitumor therapy, and for the multiresistant microorganism findings in patients with blood cancers and febrile neutropenia (FN) undergoing PCT and HSCT.

Materials and methods. The study involved five patients undergoing either PCT or HSCT for hematopoietic cancers at Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology in October 2019 — October 2020, multiresistant *Klebsiella pneumoniae* colonies found in each case.

Results. Five patients with hematopoietic cancers and induced bone marrow aplasia were found to have multiresistant *Klebsiella pneumoniae* colonies on top of post-PCT/HSCT immunosuppression. Given high risk of death, these patients need early antibacterial therapy with reserve antibiotics outside standard empirical antibacterial treatment protocols should they develop FN. The Center's practices have shown that baseline protocols are often inadequate to the severity of these patients' conditions in a certain timeframe.

Conclusions. To sum up the Center's limited experience, the finding is that additional research is required into the factors of risk of severe multiresistant *Klebsiella pneumoniae* infections in patients undergoing PCT and HSCT; algorithms must be developed for the treatment of patients in such a critical condition.

Key words: malignant diseases of the hematopoietic system, hematopoietic stem cell transplantation, *Klebsiella pneumoniae*, multidrug resistance, ceftazidime/avibactam

For citation: Sidorova N.V., Machneva E.B., Valiev T.T., Kostareva I.O., Aliev T.Z., Elfimova A.Yu., Lozovan Yu.V., Pavlova T.Yu., Korkina Yu.S., Gorbunova T.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Epifanova N.Yu., Kirgizov K.I. Treatment of severe infectious complications caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children with malignant neoplasms of the hematopoietic system: experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):61–72.

Информация об авторах

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>, SPIN-код: 7729-5713

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

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.Ю. Елфимова: 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: yelfimova.anna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>

Ю.В. Лозован: врач-педиатр отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

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>

Ю.С. Коркина: врач-ординатор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.В. Горбунова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

З.В. Григорьевская: д.м.н., заведующая микробиологической лабораторией НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: zlatadoc@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

И.Н. Петухова: д.м.н., ведущий научный сотрудник микробиологической лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irinapet@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

Н.Ю. Епифанова: д.м.н., врач-клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ne_nato2007@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>
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>, SPIN-код: 3803-6370

Information about the authors

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>, SPIN-code: 7729-5713

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Researcher Department of Treatment Optimization and Prophylaxis of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Associated Complications at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

A.Yu. Elfimova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yelfimova.anna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>

Yu.V. Lozovan: Pediatrician Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

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 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>

Yu.S. Korkina: Resident of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

Z.V. Grigorievskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of Microbiologic Laboratory of the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

I.N. Petukhova: Dr. of Sci. (Med.), Leading researcher of Microbiologic Laboratory of the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irinapet@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

N.Yu. Epifanova: Dr. of Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ne_nato2007@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at 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>, SPIN-code: 3803-6370

Вклад авторов

Н.В. Сидорова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Е.Б. Мачнева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Т.Т. Валиев, И.О. Костарева, Т.З. Алиев, А.Ю. Елфимова, Ю.В. Лозован, Т.Ю. Павлова, Ю.С. Коркина, Т.В. Горбунова: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова: предоставление лабораторных данных, предоставление данных о технических особенностях процедуры

Н.Ю. Епифанова, К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.V. Sidorova: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

E.B. Machneva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

T.T. Valiev, I.O. Kostareva, T.Z. Aliev, A.Yu. Yelfimova, Yu.V. Lozovan, T.Yu. Pavlova, Yu.S. Korkina, T.V. Gorbunova: analysis of the data obtained, analysis of different groups of patients

Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova: provision of laboratory data, provision of data on the technical features of the procedure

N.Yu. Epifanova, K.I. Kirgizov: 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

Лечение детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) кроветворной системы на современном этапе включает в себя такие агрессивные опции, как

интенсивная полихимиотерапия (ПХТ), аутологичная (ауто-ТГСК) или аллогенная (алло-ТГСК) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несмотря на внедрение иммунотерапии, лечебные

подходы на основе химерного антигенного рецептора (CAR) и других инновационных технологий, ПХТ и ТГСК еще долгое время будут единственными методами радикального излечения большого спектра ЗНО у детей [1, 2].

Несмотря на развитие методов сопроводительного лечения, возможности интенсификации режимов ПХТ существенно ограничены за счет развития у пациентов жизнеугрожающих (в частности, инфекционных) осложнений. Тяжелые бактериальные инфекции считаются 2-й по частоте причиной смерти у пациентов со ЗНО системы крови, уступая только рецидивам и прогрессии основного заболевания [3–5]. Еще более драматичной ситуация становится при нарушении тайминга терапии в связи с развитием указанных осложнений, что в свою очередь может приводить к формированию устойчивости популяции опухолевых клеток к проводимому лечению [5].

Для понимания и прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов со ЗНО требуется учитывать имеющиеся факторы риска, способствующие развитию тяжелых бактериальных инфекций, к которым относятся индуцированная аплазия кроветворения, формирование «входных ворот» для инфекции как за счет повреждения слизистых и кожных покровов, так и за счет наличия у пациента установленных центрального венозного катетера (ЦВК), гастростомы, трахеостомы и др. Кроме того, к факторам риска следует отнести длительную иммуносупрессивную и предшествующую нерациональную противомикробную терапию и дефекты ухода за больным. Эти факторы, по данным ряда исследований, проведенных в стационарах онкогематологического профиля, не зависят от сроков выполнения и количества блоков ПХТ, но значительно ухудшают прогноз у пациентов в целом [4–6].

Классические представления о терапии инфекционных осложнений диктуют необходимость верификации микробного агента и локуса, однако у больных с индуцированной аплазией кроветворения зачастую не удается четко верифицировать ни агент, ни локус [7, 8]. Несмотря на это, пациентам группы риска развития инфекционных осложнений показано проведение эмпирической антимикробной терапии с учетом наиболее часто выделяемых микроорганизмов. Так, на основании имеющихся международных исследований, в которых проводился сравнительный анализ этиологии бактериемии в периоды 1991–1996 гг. и 2006–2010 гг., имеет место увеличение доли грамотрицательных бактерий в спектре инфекционных агентов. В том числе из года в год неуклонно растет увеличение штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [9].

Частота развития грамотрицательных инфекций у детей со ЗНО при проведении ПХТ и ТГСК значительно варьирует и составляет от 7 до 70 % в зависимости факторов риска [4, 6, 10, 11]. Из них до трети пациентов умирают от этих инфекционных осложнений [5, 6, 12].

По данным международных исследований были выделены наиболее «проблемные» микроорганизмы, которые при наличии у них МЛУ повышают риск летального исхода на этапе интенсивной ПХТ и ТГСК. К ним относятся *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и некоторые другие микроорганизмы. В результате их селекции и распространения все чаще регистрируются штаммы *E.coli* и *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, резистентные к бета-лактамам антибиотикам за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС или ESBP), а также мульти- и панрезистентные штаммы [13, 14].

Наиболее тяжело протекают инфекции у детей после ТГСК, связанные с *K. pneumoniae* с МЛУ, которые встречаются с частотой от 2 до 18 % [2, 4–6, 11, 12], смертность при этом достигает 60 % [5, 6, 12, 14, 15]. Неблагоприятный исход возникает вследствие колонизации с последующим развитием катетер-ассоциированной инфекции кровотока микроорганизмом, обладающим МЛУ [4].

Зачастую механизм проникновения патогена в системный кровоток у пациентов на этапе ПХТ и ТГСК обусловлен транслокацией микрофлоры через поврежденную стенку кишки. В связи с этим имеются данные о высоком риске инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными микроорганизмами с МЛУ, которые ранее были получены при посеве кала. В большинстве исследований указано, что колонизация микроорганизмами с МЛУ является важным фактором риска летальности, связанной с лечением пациентов на этапе ПХТ и ТГСК [10, 16, 17].

Предшествующий анамнез грамотрицательной инфекции напрямую связан с неудовлетворительными исходами лечения. Особенно это проявляется в случае ТГСК [10]. Однако есть и противоречивые данные, например, продемонстрированные в исследовании A. Forcina et al. (2017), указывающие на то, что предшествующая ТГСК колонизация грамотрицательной микрофлорой с МЛУ не оказывает значимого влияния на общую выживаемость, трансплантат-ассоциированную летальность или связанную с инфекцией летальность при ТГСК [18]. Тем не менее большинство ученых рекомендуют при выборе эмпирической антибактериальной терапии у пациентов на этапах ПХТ или ТГСК учитывать результаты микробиологических исследований ректальных мазков, анализов кала, мазков из зева, носоглотки, проводимых до начала этапа терапии [19]. Дополнительно принимается во внимание информация о госпитальной микрофлоре и спектре МЛУ в конкретном стационаре. Учитывая эти данные, в случае развития у пациента тяжелой фебрильной нейтропении (ФН) при выборе антимикробной терапии возможно избежать неадекватного назначения препаратов, которое не только ухудшает результаты лечения, но и способствует дальнейшему формированию лекарственной устойчивости микроорганизмов.

В России исследования по изучению опыта применения антибактериальных препаратов резерва в случае МЛУ у детей со ЗНО крайне ограничены, в связи с чем существует потребность в систематизации имеющегося опыта.

Цель данного исследования — демонстрация опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ), в рамках которого выбор антибактериальной терапии проводился с учетом спектра микроорганизмов, выявленных у пациента перед лечебным этапом, а также спектра МЛУ, который был обнаружен у детей со ЗНО крови на фоне нейтропении на этапах ПХТ и ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включены 5 пациентов, которые проходили лечение в НИИ ДООГ с октября 2019 г. по октябрь 2020 г. по поводу ЗНО кроветворной системы: 3 больных по поводу острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), 1 — миелодиспластического синдрома (МДС), и еще 1 — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Возраст детей — от 6 до 16 лет, из них 4 девочки, 1 мальчик. Пациенты находились на разных этапах терапии основного заболевания: 3 — после алло-ТГСК, 2 — после курсов химиотерапии. У всех больных после ПХТ длительно отмечался агранулоцитоз. До начала терапии всем пациентам проводилась иден-

тификация возможной колонизации возбудителями с МЛУ в рамках скринингового обследования перед началом основного этапа лечения — у 3 детей была выявлена *K. pneumoniae* с МЛУ. Трое пациентов имели сопутствующие заболевания, потенциально повышающие риски осложнений в процессе терапии ЗНО: у 1 ребенка диагностирован хронический персистирующий гепатит G, у 1 — первичный склерозирующий холангит и неспецифический язвенный колит в стадии ремиссии и у 1 — вторичная кардиомиопатия. Все больные в рамках своего этапа лечения ЗНО получали химиотерапевтические препараты в различных комбинациях. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Результаты

У всех пациентов на разных сроках после проведения основного этапа терапии отмечалось развитие инфекционных осложнений различной степени тяжести, в том числе пневмонии, ФН, энтероколита, орофарингеального мукозита. Вследствие этого оперативно проводился микробиологический скрининг возможных очагов инфекции — посевы биологических сред (кала, мокроты, крови, мазков со слизистых и кожи). Характеристика инфекционного статуса и исходы лечения пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study

№ пациента Patient No.	Возраст на момент начала терапии, годы Age at the time of therapy, years	Пол Gender	Основной диагноз Diagnosis	Сопутствующий диагноз Comorbidities	Основной этап терапии Stage of therapy	Применявшиеся химиотерапевтические препараты Chemotherapy agents
1	16	Ж F	ОМЛ, M2 <i>Acute myeloid leukemia, M2</i>	—	Алло-ТГСК от частично (9/10) HLA-совместимого неродственного донора <i>Allo-HSCT from HLA mismatch (9/10) unrelated donor</i>	Треосульфам, флударабин <i>Treosulfan, Fludarabine</i>
2	14	Ж F	ОЛЛ из предшественников Т-клеток <i>Acute lymphoblastic leukemia from T-cell precursors</i>	Хронический гепатит G <i>Chronic hepatitis G</i>	Гаплоидентичная ТГСК <i>Haploidentical HSCT</i>	Треосульфам, циклофосфамид, бортезомиб <i>Treosulfan, Cyclophosphamide, Bortezomib</i>
3	6	Ж F	МДС <i>Myelodysplastic syndrome</i>	Первичный склерозирующий холангит. Неспецифический язвенный колит <i>Primary sclerosing cholangitis. Ulcerative colitis</i>	Специфическая терапия МДС <i>Therapy for myelodysplastic syndrome</i>	Децитабин <i>Decitabine</i>
4	16	М	ОМЛ, M2 <i>Acute myeloid leukemia, M2</i>	Вторичная кардиомиопатия <i>Secondary cardiomyopathy</i>	Алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора <i>Allo-HSCT from an HLA-identical related donor</i>	Треосульфам, мелфалан <i>Treosulfan, Fludarabine, Melphalan</i>
5	14	Ж F	ОМЛ, M1 <i>Acute myeloid leukemia, M1</i>	—	ПХТ при рецидиве ОМЛ <i>Treatment of relapse AML</i>	Флударабин, цитарабин, митоксантрон <i>Fludarabine, Cytarabine, Mitoxantrone</i>

Таблица 2. Инфекционный статус пациентов до и после начала основного этапа терапии

Table 2. Infectious status of patients before and after starting therapy

№ пациента Patient No.	До начала терапии Before starting therapy	После начала терапии After starting therapy							Исход Outcome
	Результаты микробиологического исследования Microbiological test results	Результаты микробиологического исследования Microbiological test results	Неинфекционные осложнения Non-infectious complications	Пневмония Pneumonia	Энтероколит Enterocolitis	Мукозит Mucositis	ФН Febrile neutropenia	Повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) Increased levels of C-reactive protein and procalcitonin	
1	Отрицательные Negative	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота, кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (sputum, anus, feces)	РТПХ IV степени GVHD Grade IV	+	+	+	+	—	Смерть через 12 мес после ТГСК от инфекционных осложнений Death 12 months after HSCT from infectious complications
2	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	РТПХ IV степени GVHD Grade IV	—	+	+	+	+	Смерть через 2 мес после ТГСК от инфекционных осложнений Death 2 months after HSCT from infectious complications
3	Отрицательные Negative	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	Не было Was not	+	—	—	+	+	Жив, терапия продолжается Alive, treatment continued
4	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	Не было Was not	—	+	+	+	—	Жив через 12 мес от ТГСК, ремиссия по основному заболеванию Alive 12 months from HSCT, remission
5	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	Не было Was not	+	+	—	+	+	Жив, терапия продолжается Alive, treatment continued

У части пациентов были верифицированы возбудители с МЛУ. Данные, полученные при культуральном исследовании из вероятных очагов инфекции, представлены в табл. 3.

Помимо бактериологического исследования при развитии клинически значимых инфекционных осложнений всем пациентам выполнялся контроль показателей общего анализа крови и провоспалительных маркеров — СРБ и ПКТ.

У пациента № 1 после алло-ТГСК в связи с развитием стероидрефрактерной хронической тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гипофункцией трансплантата требовалась массивная иммуносупрессивная терапия. На фоне эскалации иммуносупрессивной терапии и персистенции *K. pneumoniae* с МЛУ (см. табл. 3) отмечалось развитие инфекционных осложнений: ФН, двусторонней пневмонии, орофарингеального мукозита, энтероко-

лита II степени. На фоне стартовой комбинации антибактериальной терапии — меропенем, ванкомицин, амикацин, вориконазол — состояние без существенной динамики, отмечалось некоторое уменьшение интенсивности лихорадки. Смена антибактериальной терапии через 96 ч от начала лихорадки: отмена меропенема, амикацина. Учитывая данные о колонизации кишечника и верхних дыхательных путей *K. pneumoniae* с МЛУ (см. табл. 3), назначен комбинированный препарат, включающий цефтазидим и ингибитор бета-лактамаз авибактам, который эффективно подавляет бета-лактамазы А, С и частично D (ОХА-48) типов, но не активен в отношении металло-бета-лактамаз (В-типа) [20–23]. Определение генов продукции карбапенемаз у данного и всех остальных пациентов на момент исследования в клинике не проводилось.

На фоне назначения цефтазидима/авибактама в дозировке 2,5 г каждые 8 ч (масса тела пациента 50 кг,

Таблица 3. Выявленные в очагах инфекции у пациентов возбудители и их чувствительность к антибиотикам

Table 3. Identified pathogens in patients and their sensitivity to antibiotics

Антибиотико- грамма <i>Antibiogram</i>	Пациент № 1 <i>Patient No. 1</i>		Пациент № 2 <i>Patient No. 2</i>	Пациент № 3 <i>Patient No. 3</i>		Пациент № 4 <i>Patient No. 4</i>	Пациент № 5 <i>Patient No. 5</i>
	<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	<i>Proteus vulgaris</i> (кожа промежности, кал) <i>Proteus vulgaris</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)
	Мокрота <i>Sputum</i>	Кожа промежности, кал <i>Anus, feces</i>					
Азтреонам <i>Aztreonam</i>	R (>=64)	R (>64)	R (>16)	R (>16)	—	R (>=64)	R (>=64)
Амикацин <i>Amikacin</i>	R (>=64)	S (4)	R (>32)	R (>32)	R (32)	R (16)	R (32)
Ампициллин <i>Ampicillin</i>	R (>=32)	R (>=32)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>32)	R (>16)
Амоксициллин/ клавулановая кислота <i>Amoxicillin/ clavulanic acid</i>	R (>=32)	R (>=32)	R (>32)	R (>16)	R (>32)	R (>32)	R (>32)
Гентамицин <i>Gentamicin</i>	S (2)	S (<=1)	R (>8)	R (>8)	R (4)	R (>16)	R (4)
Имипенем <i>Imipenem</i>	R (8)	R (8)	S (<=1)	S (<=1)	R (>8)	R (>8)	R (>8)
Колистин <i>Colistin</i>	R (>=16)	R (>=16)	—	—	S (<=1)	S (<=0,5)	S (<=1)
Меропенем <i>Meropenem</i>	I* (8)	R (>=16)	S (<=1)	S (<=1)	R (>8)	R (>16)	R (>8)
Триметоприм/ сульфаметок- сазол <i>Trimethoprim/ sulfamethoxazole</i>	R (>=320)	R (>=320)	R (>2/38)	R (>2/38)	R (>8/152)	R (>320)	R (>8/152)
Фосфомицин <i>Fosfomycin</i>	R (>=256)	R (>=256)	—	—	—	R (>256)	R (>256)
Пиперацillin/ тазобактам <i>Piperacillin/ tazobactam</i>	—	—	R (>64)	R (>64)	S (>4)	—	S (>4)
Цефазолин <i>Cefazolin</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>16)	R (>16)	—	R (>64)	—
Цефепим <i>Cefepim</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>64)	R (>16)
Цефотаксим <i>Cefotaxime</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>64)	R (>32)
Цефтазидим <i>Ceftazidime</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>16)
Ципрофлоксацин <i>Ciprofloxacin</i>	R (>=4)	R (>=64)	R (>2)	R (>2)	R (>1)	R (>2)	R (>1)
Цефтазидим/ авибактам <i>Ceftazidime/ avibactam</i>	—	—	—	S**	S (1/4)	S**	S (1/4)

Примечание. В скобках указаны значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков, интерпретированные в соответствии с критериями EUCAST 2020 г. Критерии чувствительности *K. pneumoniae* к тигециклину в таблицах EUCAST 2020 отсутствуют. В нашем исследовании МПК тигециклина штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов № 2 и № 3, составляла <=1 мкг/мл. Определения чувствительности изолятов, выделенных от пациентов № 1, № 4 и № 5, не производилось.

* — обозначение “I” соответствует зоне неопределенности (ранее — промежуточной чувствительности к антибиотикам); ** — данные антибиотикочувствительности получены диско-диффузионным методом.

Note. The values in parentheses indicate the minimum inhibitory concentrations (MIC) of antibiotics, interpreted according to the EUCAST 2020 criteria. There are no criteria for the susceptibility of *K. pneumoniae* to tigecycline in the EUCAST 2020 tables. In our study, the minimum inhibitory concentration of tigecycline of *K. pneumoniae* strains isolated from patients No. 2 and No. 3 was <= 1 µg/ml. Determination of the sensitivity of isolates isolated from patients No. 1, No. 4 and No. 5 was not performed.

* — the designation “I” corresponds to the uncertainty area (previously — an intermediate sensitivity to antibiotics); ** — data obtained antibiotic susceptibility disk diffusion method.

из расчета 62,5 мг/кг/8 ч) отмечалась нормализация температуры, купирование клинических проявлений инфекционных очагов, в динамике — санация возбудителя из мокроты. Несмотря на купирование проявлений энтероколита, в микробиологических исследованиях кала регулярно регистрировалась колонизация ранее выявленным штаммом *K. pneumoniae* с МЛУ. На рис. 1 представлена динамика клинических и лабораторных показателей пациента № 1 на фоне коррекции антибиотикотерапии.

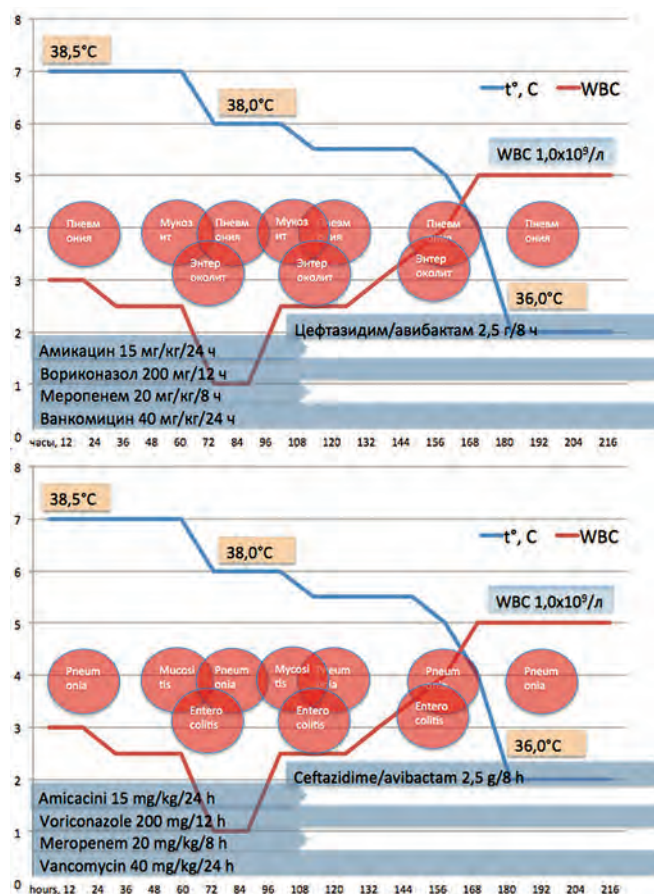


Рис. 1. Динамика клинко-лабораторного ответа пациента № 1 на антимикробную терапию. WBC (англ. сокращение от White blood cells) — лейкоциты

Fig. 1. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 1 to antimicrobial therapy. WBC (English abbreviation from White blood cells) — leukocytes

Тяжелые инфекционные осложнения у пациента № 2 манифестировали так же, как и у пациента № 1, на фоне эскалации иммуносупрессивной терапии в связи со стероидрефрактерным течением тяжелой острой РТПХ. Отмечалось развитие ФН, орофарингеального мукозита, энтероколита. На фоне комбинированной эмпирической антимикробной терапии амикацином, меропенемом, линезолидом, каспифунгином наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения кратности и интенсивности эпизодов лихорадки, однако в дальнейшем отмечалось усиление проявлений энтероколита, мукозита, повышение уровня ПКТ до 5 нг/мл, лихорадка приобрела рефрактерный характер. Учитывая неэффективность проводимой

терапии, данные микробиологических исследований (см. табл. 3), была произведена смена антимикробных препаратов: отмена меропенема, амикацина и назначение колистиметата натрия, цефтазидима/авибактама, амфотерицина В. Смена терапии привела к положительной динамике в виде снижения уровня ПКТ, редукции проявлений энтероколита, нормализации температуры тела. Однако в связи с сочетанным характером и тяжестью посттрансплантационных осложнений, включавших острую РТПХ IV степени, инфекционные осложнения с множественными очагами, гипофункцию трансплантата, не удалось предотвратить развитие у пациента синдрома системного воспалительного ответа с тенденцией к гипотензии, снижением темпов диуреза, генерализованным отеком синдромом, что привело к смерти на день +78 от алло-ТГСК на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. Динамика клинко-лабораторного ответа пациента на антимикробную терапию представлена на рис. 2.

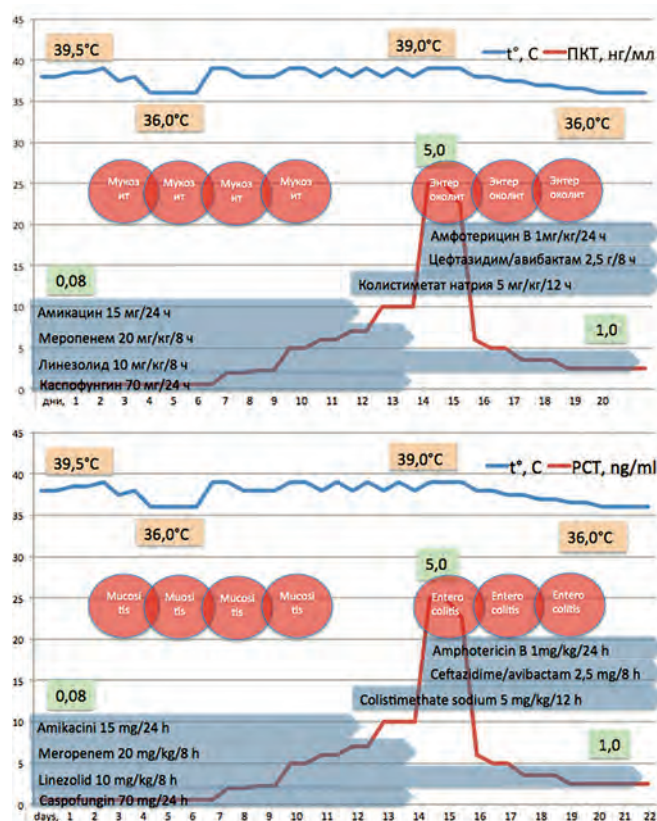


Рис. 2. Динамика клинко-лабораторного ответа пациента № 2 на антимикробную терапию

Fig. 2. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 2 to antimicrobial therapy

Инфекционные осложнения у пациента № 3 манифестировали на фоне выраженного угнетения костного мозга и высокой степени иммуносупрессии вследствие основного заболевания и проводимой химиотерапии с фебрильной лихорадкой, двусторонней пневмонии без ответа на проводимую стандартную эмпирическую антимикробную терапию в составе: меропенем, ванкомицин, полимиксин В,

вориконазол, валацикловир. В связи с сохранением рефрактерной лихорадки, сопровождающейся нарастанием провоспалительных маркеров (СРБ до 143,5 мг/л, ПКТ до 1,04 нг/мл), а также по результатам микробиологических исследований (в посевах мокроты выявлен рост *K. pneumoniae* с МЛУ, в кале — *Proteus vulgaris*, см. табл. 3) пациенту был назначен цефтазидим/авибактам внутривенно в дозировке 1,25 г каждые 8 ч (масса тела пациента 20 кг, из расчета 62,5 мг/кг/8 ч), проведена отмена меропенема. На фоне терапии через 24 ч снизились кратность и интенсивность лихорадки, а через 96 ч отмечена тенденция к снижению провоспалительных маркеров (рис. 3).

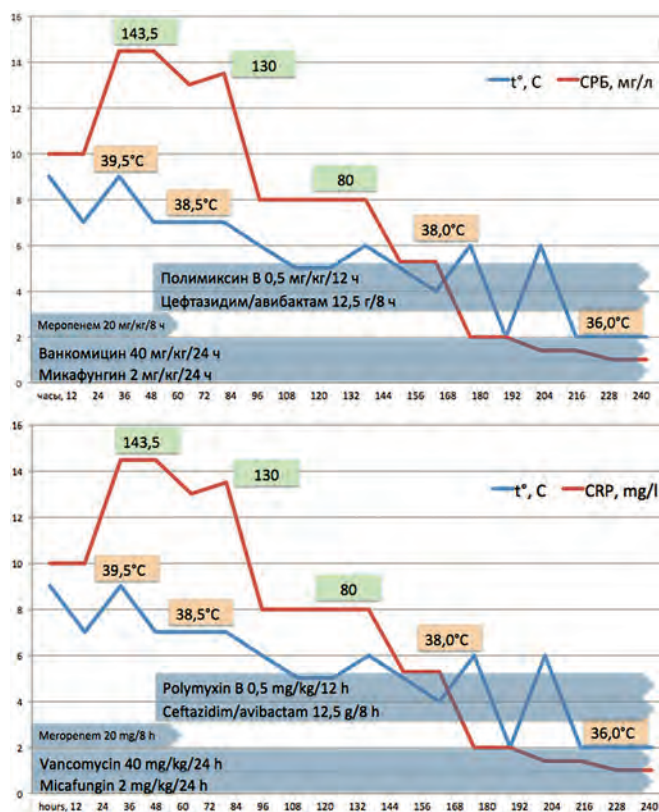


Рис. 3. Динамика клинико-лабораторного ответа пациента № 3 на антимикробную терапию

Fig. 3. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 3 to antimicrobial therapy

У пациента № 4 перед выполнением алло-ТГСК выявлена колонизация кала *K. pneumoniae* с МЛУ (см. табл. 3) без клинических проявлений. Ребенок получал стандартную схему деконтаминации кишечника препаратом рифаксимин. В раннем посттрансплантационном периоде регистрировалось развитие инфекционных осложнений: энтероколита I степени, мукозита I степени, ФН, без повышения уровня провоспалительных маркеров. Терапия включала стартовую комбинацию препаратов: меропенем, амикацин, линезолид и характеризовалась развитием полного эффекта в течение 24 ч (рис. 4). После восстановления лейкопоза и редукции всех клинически значимых инфекционных очагов в нескольких последовательных микробиологических исследованиях кала сохра-

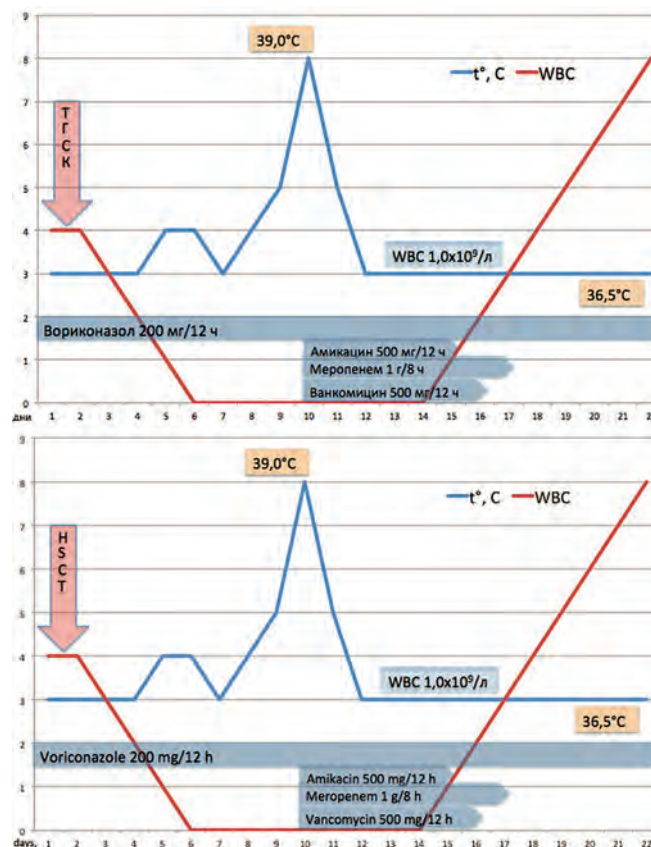


Рис. 4. Динамика клинико-лабораторного ответа пациента № 4 на антимикробную терапию

Fig. 4. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 4 to antimicrobial therapy

нялась колонизация *K. pneumoniae* с МЛУ без клинических проявлений.

В анамнезе пациента № 5 с рецидивом ОМЛ после гаплоидентичной ТГСК имел место эпизод сепсиса с верификацией *K. pneumoniae* с МЛУ в гемокультуре, а также наблюдалась продолжительная колонизация *K. pneumoniae* с МЛУ в желудочно-кишечном тракте по результатам микробиологических исследований кала и мазков с кожи промежности, которая сохранялась перед этапом противорецидивного блока ПХТ. При этом очагов инфекции у пациента клинически не определялось. После проведения противорецидивного курса на 7-й день у больного манифестировала ФН без повышения провоспалительных маркеров, без клинически определяемых очагов инфекции. Эмпирически была начата терапия пиперациллином/тазобактамом с временным положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, однако в течение последующих 2 дней отмечалась отрицательная динамика в состоянии пациента, увеличение кратности и интенсивности лихорадки, появление диарейного синдрома, повышение провоспалительных маркеров (СРБ максимально до 303,2 мг/кг, ПКТ до 1,05 нг/мл), патогномоничные признаки развития пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. В связи с этим и с учетом результатов микробиологического скрининга (см. табл. 3) больному выполнена смена антибактериальной терапии: отме-

на пиперациллина/тазобактама и назначение цефтазида/авибактама, ванкомицина. На фоне данной комбинации препаратов отмечалась положительная динамика в течении инфекционного процесса у пациента, снижение интенсивности и кратности лихорадки, уменьшение уровня провоспалительных маркеров (рис. 5), разрешение диарейного синдрома. Учитывая глубокую аплазию кроветворения, продолжительность терапии составила 14 дней. При динамическом микробиологическом обследовании в дальнейшем колонизации *K. pneumoniae* с МЛУ не определялось.

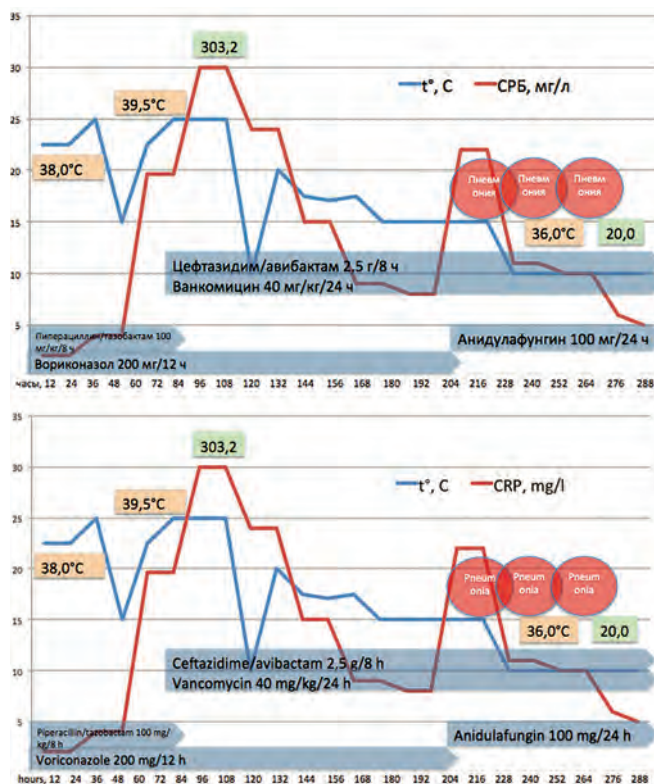


Рис. 5. Динамика клинико-лабораторного ответа пациента № 5 на антимикробную терапию

Fig. 5. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 5 to antimicrobial therapy

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют высокую важность формирования представления о риске развития инфекций, обусловленных микроорганизмами с МЛУ, у пациентов после интенсивной ПХТ и ТГСК.

В представленном материале показано, что у пациентов со ЗНО кроветворной системы с индуцированной аплазией кроветворения и в иммуносупрессивном статусе после ПХТ и на этапе ТГСК с доказанной колонизацией *K. pneumoniae* могут развиваться тяжелые жизнеугрожающие инфекционные осложнения. Учитывая длительное использование антибиотиков в анамнезе, эти больные находятся в группе высокого риска по развитию инфекций, связанных с микроорганизмами, имеющими МЛУ.

Принимая во внимание высокий риск летального исхода, данным пациентам требуется ранняя ини-

циация терапии антибактериальными препаратами «резерва» вне текущих стандартных протоколов эмпирической антибактериальной терапии при развитии у них ФН. Наш опыт показал, что зачастую базовые протоколы могут быть неадекватными тяжести состояния данных больных в конкретный промежуток времени.

Помимо адекватного выбора препаратов важную роль играет своевременность начала терапии, описанная в ряде исследований. Так, фактор «золотого часа», который включен в протокол Sepsis-3, принятый Обществом критической медицины (Society of Critical Care Medicine) в 2016 г. и Европейским обществом интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) [24], мог оказать драматическое влияние на исход терапии у пациента № 2, которому эффективная противoinфекционная терапия была начата позже ввиду кратковременного клинического ответа на стандартную эмпирическую комбинацию антибиотиков для лечения ФН [24–27]. В посттрансплантационном периоде в клиническом примере № 4 не было клинических проявлений тяжелого энтероколита, что не привело к развитию системного инфекционного синдрома, несмотря на предшествующую колонизацию *K. pneumoniae* с МЛУ. Это свидетельствует в пользу того, что для развития системного инфекционного процесса даже у пациентов на этапе ПХТ или ТГСК необходимы дополнительные факторы, такие как РТПХ, тяжелый мукозит или другой очаговый инфекционный процесс, либо клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа [28]. Опыт терапии пациентов в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показал, что колонизация *K. pneumoniae* с МЛУ может являться причиной развития тяжелого системного инфекционного синдрома на любом этапе терапии или до ее начала как в ранние, так и в отдаленные сроки после ПХТ или ТГСК, что подтверждено и в ряде других исследований [10]. Эффективность стандартных протоколов эмпирической антибактериальной терапии по нашему опыту отмечена лишь в 1 случае у пациента № 4, у которого после алло-ТГСК не было клинических проявлений тяжелого мукозита, энтероколита или иных факторов риска, а также не определялись биохимические маркеры системного воспалительного ответа. В ситуации, когда мы регистрировали данные факторы, стандартная схема эмпирической антибактериальной терапии не оказала положительного влияния на инфекционные осложнения, и потребовалось назначение комбинации антибиотиков с максимально широким спектром активности. Одновременное применение нескольких антибиотиков, эффективных в отношении *K. pneumoniae* с МЛУ, таких как колистиметат натрия, полимиксин В, тигециклин, у пациентов онкологического профиля описано в ряде публикаций [19, 29]. По нашим данным, комбинации нескольких препаратов, активных против грамотрицательных бактерий, оказались эффективными в отношении инфекционного процесса у пациентов № 2 и № 3.

В качестве дополнения к колистиметату натрия у пациента № 2 и полимиксину В у пациента № 3 был назначен препарат цефтазидим/авибактам. В последнее время он рекомендован к применению у пациентов со ЗНО кроветворной системы и все более широко включается в схемы терапии тяжелых госпитальных инфекций, обладающих МЛУ [20–23, 27]. И даже на немногочисленной группе пациентов в нашем обзоре было отмечено, что своевременная смена антибактериальной терапии с включением в комбинации цефтазидима/авибактама, обладающего активностью в отношении полирезистентных карбапенем-резистентных *K. pneumoniae*, оказывала влияние на эффективность терапии, а у пациента № 5 привела к полной эрадикации возбудителя из всех локусов. Из рис. 1 и 5 (пациенты № 1 и № 5) видно, что продолжительность антибактериальной терапии в случае ее эффективности зависит не только от клинических данных, но и от длительности агранулоцитоза. В рекомендациях групп специалистов по изучению инфекционных осложнений (Sepsis-3, ECIL4, IDWP, EBMT, EORTC, ICHS) деэскалация или прекращение комбинированной антибактериальной терапии рекомендованы через несколько дней после получения ответа на терапию и/или клинического улучшения, а также при регистрации санации очага инфекции [30].

Особо требуется выделить необходимость обеспечения доступности препаратов резерва для быстрого

начала антибиотикотерапии. Было показано, что такой препарат, как цефтазидим/авибактам, должен быть доступен в круглосуточном режиме для своевременного назначения пациентам.

Заключение

Исходя из опыта лечения тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *K. pneumoniae* с МЛУ, у детей со ЗНО кроветворной системы в НИИ ДОиГ показана необходимость рутинного исследования колонизации штаммами, обладающими МЛУ. Однако до настоящего времени не существует четко сформированного протокола оценки и дальнейшей стратегии мониторинга.

Кроме того, до сих пор остается спорным вопрос о том, существует ли зависимость между колонизацией определенным возбудителем и исходом ПХТ и ТГСК и следует ли назначать терапию на основании результатов микробиологических исследований в отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса и дополнительных факторов риска. Суммируя наш ограниченный опыт, можно сделать вывод о необходимости дополнительного изучения и выделения факторов риска развития тяжелых инфекционных осложнений, обусловленных *K. pneumoniae* с МЛУ, у пациентов на этапе ПХТ и ТГСК, а также создания алгоритмов ведения такой группы крайне сложных больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.И. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E., Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Kirgizov K.I. Results of twenty years of experience in hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2011;90(4):12–6. (In Russ.)].
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы и перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):28–42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
3. Multani A., Allard L.S., Wangjam T., Sica R.A., Epstein D.J., Rezvani A.R., Ho D.Y. Missed diagnosis and misdiagnosis of infectious diseases in hematopoietic cell transplant recipients: an autopsy study. *Blood Adv* 2019;3(22):3602–12. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000634.
4. Ge J., Yang T., Zhang L., Zhang X., Zhu X., Tang B., Wan X., Tong J., Song K., Yao W., Sun G., Sun Z., Liu H. The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):654. doi: 10.1186/s12879-018-3575-x.
5. Mikulska M., Del Bono V., Bruzzi P., Raiola A. M., Gualandi F., Van Lint M.T., Bacigalupo A., Viscoli C. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection* 2012;40(3):271–8. doi: 10.1007/s15010-011-0229-y.
6. Wang L., Wang Y., Fan X., Tang W., Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(45):e1931. doi: 10.1097/MD.0000000000001931.
7. Riccardi N., Rotulo G.A., Castagnola E. Definition of Opportunistic Infections in Immunocompromised Children on the Basis of Etiologies and Clinical Features: A Summary for Practical Purposes. *Curr Pediatr Rev* 2019;15(4):197–206. doi: 10.2174/1573396315666190617151745.
8. Heinz W.J., Buchheidt D., Christopheit M., von Lilienfeld-Toal M., Cornely O.A., Einsele H., Karthaus M., Link H., Mahlberg R., Neumann S., Ostermann H., Penack O., Ruhnke M., Sandherr M., Schiel X., Vehreschild J.J., Weissinger F., Maschmeyer G. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017;96(11):1775–92. doi: 10.1007/s00277-017-3098-3.
9. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., Livermore D.M., Averbuch D., Cordonnier C., Akova M.; Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014;68(4):321–31. doi: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
10. Girmenia C., Bertaina A., Piciocchi A., Perruccio K., Algarotti A., Busca A., Cattaneo C., Raiola A.M., Guidi S., Iori A.P., Candoni A., Irrera G., Milone G., Marcacci G., Scimè R., Musso M., Cudillo L., Sica S., Castagna L., Corradini P., Marchesi F., Pastore D., Alessandrino E.P., Annaloro C., Ciceri F., Santarone S., Nassi L., Farina C., Viscoli C., Rossolini G.M., Bonifazi F., Rambaldi A.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) and Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation:

- An Italian Prospective Multicenter Survey. Clin Infect Dis 2017;65(11):1884–96. doi: 10.1093/cid/cix690.
11. Martín-Peña A., Aguilar-Guisado M., Espigado I., Parody R., Miguel Cisneros J. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Transplant 2011;25(3):468–74. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01286.x.
 12. Gomez S., Fynn A.B., Fernanda S., Cecilia V., Sung L. Early bacterial and fungal infection in children receiving allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in Argentina. Pediatr Transplant 2018;22(1). doi: 10.1111/ptr.13070.
 13. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad I.I., Rolston K.V., Young J.A., Wingard J.R.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073.
 14. Averbuch D., Tridello G., Hoek J., Mikulska M., Akan H., Yanez San Segundo L., Pabst T., Özgelik T., Klyasova G., Donnini I., Wu D., Gülbas Z., Zuckerman T., Botelho de Sousa A., Beguin Y., Xhaard A., Bachy E., Ljungman P., de la Camara R., Rascon J., Ruiz Camps I., Vitek A., Patriarca F., Cudillo L., Vrhovac R., Shaw P.J., Wolfs T., O'Brien T., Avni B., Silling G., Al Sabty F., Graphakos S., Sankelo M., Sengeloef H., Pillai S., Matthes S., Melanthiou F., Iacobelli S., Styczynski J., Engelhard D., Cesaro S. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis 2017;65(11):1819–28. doi: 10.1093/cid/cix646.
 15. Forcina A., Baldan R., Marasco V., Cichero P., Bondanza A., Novello M., Piemontese S., Soliman C., Greco R., Lorentino F., Giglio F., Messina C., Carrabba M., Bernardi M., Peccatori M., Moro M., Biancardi A., Nizzero P., Scarpellini P., Cirillo D.M., Mancini N., Corti C., Clementi M., Ciceri F. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2017;52(1):114–9. doi: 10.1038/bmt.2016.234.
 16. Sadowska-Klasa A., Piekarska A., Prejzner W., Bieniaszewska M., Hellmann A. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Hematol 2018;97(3):509–17. doi: 10.1007/s00277-017-3205-5.
 17. Scheich S., Lindner S., Koenig R., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Hogardt M., Besier S., Kempf V.A.J., Kessel J., Martin H., Wilke A.C., Serve H., Bug G., Steffen B. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Cancer 2018;124(2):286–96. doi: 10.1002/cncr.31045.
 18. Forcina A., Lorentino F., Marasco V., Oltolini C., Marcatti M., Greco R., Lupo-Stanghellini M.T., Carrabba M., Bernardi M., Peccatori J., Corti C., Ciceri F. Clinical Impact of Pretransplant Multidrug-Resistant Gram-Negative Colonization in Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(7):1476–82. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.021.
 19. Averbuch D., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Orasch C., Viscoli C., Gyssens I.C., Kern W.V., Klyasova G., Marchetti O., Engelhard D., Akova M.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica 2013;98(12):1836–47. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.
 20. Mazuski J.E., Gasink L.B., Armstrong J., Broadhurst H., Stone G.G., Rank D., Llorens L., Newell P., Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Infect Dis 2016;62(11):1380–9. doi: 10.1093/cid/ciw133.
 21. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(1):24–34. doi: 10.36488/cmasc.2018.1.24-34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(1):24–34. (In Russ.)].
 22. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., Loeches B., Tabares S., Temkin L., Torre-Cisneros J., Paño-Pardo J.R. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. Int J Infect Dis 2017;59:118–23. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
 23. Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmarà J., Lozano T., Cobo-Sacristán S., Sabe N., Grau I., Rigo-Bonnin R., Dominguez M.A., Carratalà J. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. J Antimicrob Chemother 2018;73(4):1104–6. doi: 10.1093/jac/dkx496.
 24. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
 25. Satlin M.J., Cohen N., Ma K.C., Gedrimaitė Z., Soave R., Askin G., Chen L., Kreiswirth B.N., Walsh T.J., Seo S.K. Bacteremia due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in neutropenic patients with hematologic malignancies. J Infect 2016;73(4):336–45. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.002.
 26. Mokart D., Slehofer G., Lambert J., Sannini A., Chow-Chine L., Brun J.P., Berger P., Duran S., Faucher M., Blache J.L., Saillard C., Vey N., Leone M. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 2014;40(1):41–9. doi: 10.1007/s00134-013-3148-9.
 27. Orasch C., Averbuch D., Mikulska M., Cordonnier C., Livermore D.M., Gyssens I.C., Klyasova G., Engelhard D., Kern W., Viscoli C., Akova M., Marchetti O.; 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4); joint venture of Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (IDWP-EBMT); Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (IDG-EORTC); International Immunocompromised Host Society (ICHS); European Leukemia Net (ELN) and European Study Group on Infections in Immunocompromised Hosts of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESGICH-ESCMID). Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical. Clin Microbiol Infect 2015;21(3):e25–7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.014.
 28. D'Amico F., Soverini M., Zama D., Consolandi C., Severgnini M., Prete A., Pession A., Barone M., Turrone S., Biagi E., Brigidi P., Masetti R., Rampelli S., Candela M. Gut resistance plasticity in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Sci Rep 2019;9(1):5649. doi: 10.1038/s41598-019-42222-w.
 29. Karaikos I., Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. Expert Opin Pharmacother 2014;15(10):1351–70. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
 30. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., Gyssens I.C., Kern W.V., Klyasova G., Marchetti O., Engelhard D., Akova M.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013;98(12):1826–35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025. Erratum in: Haematologica 2014;99(2):400. PMID: 24323983.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83>

Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

М.В. Киселевский¹, И.В. Самойленко¹, О.В. Жаркова², Н.В. Зиганшина², А.А. Петкевич¹, С.М. Ситдикова¹,
А.М. Сулейманова¹, Г.Б. Сагоян¹, М.М. Ефимова¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер»; Россия, 683024, Петропавловск-Камчатский, ул. Лукашевского, 15

Контактные данные: Михаил Валентинович Киселевский e-mail: kisele@inbox.ru

Терапия препаратами ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) является успешной стратегией иммунотерапии (ИТ), обладающей высокой эффективностью у ряда пациентов при меланоме, немелкоклеточном раке легкого, раке мочевого пузыря, раке молочной железы и других формах злокачественных новообразований. Однако существует группа пациентов, доля которой варьируется в зависимости от нозологии, не отвечающих на подобную терапию, что делает актуальным вопрос поиска предиктивных маркеров терапии ИКТ для персонализации ИТ. В отдельную группу можно выделить пациентов детского возраста, для которых показания к терапии и ее эффективность в настоящее время изучаются. В обзоре обобщены теоретические аспекты и результаты клинических испытаний различных вариантов предикторов эффективности ИТ с использованием современных баз данных. В результате проведенного анализа установлено, что основными кандидатами на роль подобных маркеров являются опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) и лимфоциты периферической крови (ЛПК), а также их субпопуляционный состав. Важное значение для прогноза эффективности данного вида ИТ может иметь также экспрессия маркеров PD1 (рецептор запрограммированной гибели 1) и PDL1 (лиганд рецептора запрограммированной гибели 1) в опухолевой ткани. Наиболее перспективной с точки зрения клинической значимости является комбинация исследования субпопуляционного состава ОИЛ и ЛПК в сочетании с определением уровня экспрессии рецепторов PD1 и PDL1 в образцах опухоли. Проведен поиск доступных источников литературы, опубликованных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, РИНЦ. В обзор включены 82 источника.

Ключевые слова: терапия ингибиторами иммунных контрольных точек, биомаркеры, предикция

Для цитирования: Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В., Зиганшина Н.В., Петкевич А.А., Ситдикова С.М., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Ефимова М.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):73–83.

Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors

M.V. Kiselevsky¹, I.V. Samoylenko¹, O.V. Zharkova², N.V. Ziganshina², A.A. Petkevich¹, S.M. Sitdikova¹,
A.M. Suleymanova¹, G.B. Sagoyan¹, M.M. Efimova¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Kamchatka Regional Oncological Dispensary; 15 Lukashevsky St., Petropavlovsk-Kamchatsky, 683024, Russia

Immune checkpoint inhibitors (ICT) therapy is a successful immunotherapy (IT) strategy that is quite effective in a number of patients with non-small cell lung cancer, melanoma, bladder cancer, breast cancer and others. Nevertheless, there is a need in predictive markers for ICT therapy for personalized IT as far as there is a large group of patients, the proportion of which varies depending on the tumor, who do not have a clinical response to such therapy. The review summarizes the theoretical aspects and results of clinical trials dedicated to various clinical efficiency predictor using modern databases. As a result of the analysis it is established that the main candidates for the role of such markers are tumor infiltrating lymphocytes and their subpopulations, peripheral blood lymphocytes (PBL) and their subpopulations. PD1 (programmed death receptor 1) and PDL1 (programmed death receptor ligand 1) expression in tumor tissue can also be important for predicting IT efficiency. The most promising predictive biomarker meaning the most clinically relevant is a combination of the PBL subpopulations study and PD1 and PDL1 expression on the tumor cells.

PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Russian Science Citation Index databases were searched for the available appropriate literature reports. The authors included 82 in the given review.

Key words: immune checkpoint inhibitors therapy, biomarkers, prediction

For citation: Kiselevsky M.V., Samoylenko I.V., Zharkova O.V., Ziganshina N.V., Petkevich A.A., Sitdikova S.M., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Efimova M.M., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):73–83.

Информация об авторах

М.В. Киселевский: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>, SPIN-код: 8687-2387
О.В. Жаркова: к.м.н., заместитель главного врача Камчатского краевого онкологического диспансера, e-mail: olga-zh1212@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8021-2051>
Н.В. Зиганшина: главный врач Камчатского краевого онкологического диспансера, e-mail: victorya02.06@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1672-4738>
И.В. Самойленко: к.м.н. старший научный сотрудник отделения онкодерматологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, SPIN-код: 3691-8923
А.А. Петкевич: лаборант-исследователь лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: gluksworld@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7722-9821>, SPIN-код: 8620-6202
С.М. Ситдикова: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-1186>, SPIN-код: 4124-5769
А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminosuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159
М.М. Ефимова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kivi123987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>
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>, SPIN-код: 3803-6370
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

M.V. Kiselevskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>, SPIN-code: 8687-2387
O.V. Zharkova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Kamchatka Regional Oncological Dispensary, e-mail: olga-zh1212@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8021-2051>
N.V. Ziganshina: Chief Physician of the Kamchatka Regional Oncological Dispensary, e-mail: victorya02.06@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1672-4738>
I.V. Samoylenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Surgical Department of Oncodermatology Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, SPIN-code: 3691-8923
A.A. Petkevich: Research Assistant Laboratory of Cellular Immunity Research Institute Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gluksworld@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7722-9821>, SPIN-code: 8620-6202
S.M. Sitdikova: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Cellular Immunity Research Institute Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-1186>, SPIN-code: 4124-5769
A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminosuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagoyan@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kivi123987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at 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>, SPIN-code: 3803-6370
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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

Источник финансирования

Исследование проведено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания на выполнение экспериментальной научной разработки «Разработка метода иммунного профилирования опухоли для определения прогноза течения заболевания и ответа на лекарственную терапию у пациентов с отдельными формами злокачественных новообразований» № госрегистрации АААА-А18-118022890094-4.

Source of financing

The study was carried out at the expense of the federal budget within the framework of the state task for the implementation of an experimental scientific development "Development of a method of immune profiling of a tumor to determine the prognosis of the course of the disease and response to drug therapy in patients with certain forms of malignant neoplasms" state registration No. АААА-А18-118022890094-4.

Введение

Иммунотерапия (ИТ) на основе ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа открывает новую эру в онкологии, значительно улучшив эффективность лечения пациентов с онкологическими заболеваниями [1, 2]. ИКТ относятся к классу корецепторов, включающему костимулирующие (CD27, CD28 и CD137) и коингибирующие рецепторы (CTLA-4, PD-1, BTLA), которые регулируют эффекторные функции Т-клеток [3]. Наиболее широко распространенные терапевтические стратегии, продемонстрировавшие клиническую эффективность, нацелены на блокирование рецептора запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), его лиганда PDL-1 [4]. Взаимодействие между рецептором PD-1 цитотоксических Т-лимфоцитов и его лигандом PDL-1 на опухолевой клетке снижает активность Т-клеток благодаря нескольким механизмам, включая ингибирование передачи сигналов Т-клеточных рецепторов [5] и повышение активности T_{reg} [6] при одновременном снижении активности В-клеток и естественных киллеров [7].

Другой важной контрольной точкой иммунного ответа является рецептор CTLA-4, который конкурирует за связывание молекул костимуляции В7 с костимулирующим рецептором CD28, снижая активацию Т-клеток [8]. Блокирование рецепторов PD-1 и CTLA-4 восстанавливает противоопухолевый иммунный ответ, индуцируя экспансию истощенных, опухоль-инфильтрирующих $CD8^+$ Т-клеток. Кроме того, блокада CTLA-4 способствует увеличению пула $Th1-CD4^+$ Т-клеток и может способствовать формированию Т-клеток памяти, усилению клеточной инфильтрации опухолей и повышению цитолитической активности $CD8^+$ Т-клеток [9].

ИКТ продемонстрировали эффективность при многих злокачественных опухолях, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак почки, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфому Ходжкина (ЛХ), рак уретры, желудка и шейки матки, гепатоцеллюлярную карциному и др. В настоящее время проводится около 700 клинических испытаний в целях утверждения новых показаний в терапии онкологических заболеваний. Несмотря на наличие объективного иммунного ответа у большинства пациентов, часть больных не реагируют должным образом на терапию ИКТ из-за первичной или приобретенной резистентности к лечению [10, 11]. Среди ИКТ наименее эффективной опцией лечения оказались препараты анти-CTLA-4, клинический ответ на которые отмечался лишь у 15 % пациентов [12]. По данным ряда клинических исследований, показана гораздо большая частота объективного ответа (до 40 % пациентов) при менее выраженных побочных действиях у препаратов анти-PD-1 [13]. Комбинированные схемы ИТ наиболее эффективны (клинический эффект отмечается у 50 % пациентов), но при этом отмечено значительное количество побочных эффектов [1, 14]. Проведенный недавно метаанализ результатов клинических испытаний III фазы показал, что у больных,

получавших ИКТ, в 2 раза чаще отмечался стойкий клинический ответ по сравнению с пациентами из контрольной группы [15].

В этой связи возникает необходимость поиска предикторных маркеров, позволяющих определить группу пациентов, наиболее чувствительных к терапии ИКТ.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты — биомаркеры эффективности терапии препаратами ингибиторов контрольных точек

Инфильтрация опухоли лимфоцитами, как показали ретроспективные исследования, связана с повышением показателей выживаемости у пациентов с различными злокачественными новообразованиями (ЗНО), такими как колоректальный рак, меланома, рак молочной железы (РМЖ) и НМРЛ [16–19]. Наибольшее количество клинических исследований, изучавших прогностическую значимость опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), было посвящено РМЖ [20, 21]. Было установлено, что выраженная инфильтрация опухоли у больных РМЖ цитотоксическими $CD8^+$ Т-клетками коррелировала с выживаемостью пациентов [22] и ответом на химиотерапию. Присутствие $CD4^+$ регуляторных Т-клеток (T_{reg}) было связано как с хорошим, так и с плохим ответом [23]. Из других субпопуляций $CD4^+$ Т-клеток $Th1$ -лимфоциты (основной клеточный источник интерферона- γ) были связаны с благоприятными клиническими исходами, тогда как $Th2$ -клетки свидетельствовали о прогрессировании опухоли [24]. $Th17$ -клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины семейства интерлейкина-17, по-видимому, имеют неоднозначную прогностическую значимость [25]. Присутствие фолликулярных $CD4^+$ -хелперов, как было недавно показано, положительно связано с результатом как адьювантной, так и неoadьювантной терапии [26]. Точная роль В-клеток, инфильтрирующих опухоль, в настоящее время остается спорной [27]. Пациенты с III стадией НМРЛ при химиолучевой терапии имеют более длительный безрецидивный период и более высокие показатели выживаемости в тех случаях, когда отмечается высокая плотность $CD8^+$ ОИЛ в полученных до лечения биоптатах опухоли. Прогностическая значимость ОИЛ была показана и при других формах ЗНО. Предположительно, наличие Т-клеток способствует распознаванию опухоли и в этой связи может рассматриваться как прогностический биомаркер. Изменение концентрации провоспалительных факторов в микроокружении Т-клеток также связывают с клинической эффективностью терапии интерлейкинами и противоопухолевыми вакцинами [28].

Присутствие ОИЛ в тканях различных ЗНО может быть использовано в качестве предиктивного биомаркера при терапии ИКТ [29]. Повышение количества ОИЛ является основным признаком фенотипа иммунного воспаления и является показателем интенсивности иммуноопосредованной элиминации опухолевых клеток.

Прогностическая значимость субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в прогнозе эффективности терапии ингибиторами контрольных точек

В качестве предиктивного маркера при терапии ингибиторами PDL-1 FDA (Food and Drug Administration, США) и EMA (European Medicines Agency, Нидерланды) одобрили уровень экспрессии рецептора PDL-1 при иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани. А.А. Davis и V.G. Patel обобщили данные 45 одобренных FDA клинических исследований ИКТ и оценили роль экспрессии PD-L1 опухолевыми и/или иммунными клетками в качестве прогностического биомаркера. При исследовании 15 типов опухолей прогностическая значимость показана только в 28,9 % случаев, у 53,3 % пациентов этот параметр не имел прогностического значения, в остальных 17,8 % наблюдений данный маркер не определялся [29] (таблица). При НМРЛ 2 крупных исследования III фазы, включавшие 1034 и 305 пациентов, получавших пембролизумаб, выявили прогностическую значимость экспрессии PD-L1 ($p < 0,0001$) [30, 31]. Однако предиктивная ценность данного биомаркера остается сомнительной, так как значительный процент пациентов с PDL-1-позитивным НМРЛ не отвечает на анти-PDL-1 или анти-PD-1 ИТ [32]. С другой стороны, значительное количество PDL-1- и PD-1-негативных (на лимфоцитах) опухолей оказались чувствительными к терапии анти-PD-L1 и анти-PD-1 антителами [33].

Прогностическая значимость экспрессии PD-L1, установленная в клинических исследованиях ИКТ

Predictive significance of PD-L1 expression established in clinical trials of checkpoint inhibitors

ЗНО Malignant neoplasms	Количество клинических испытаний Number of clinical trials		
	Установлена прогностическая значимость Established prognostic value	Прогно- стическая значимость не установлена Prognostic value not established	Всего исследо- ваний Total research
НМРЛ Non-small cell lung cancer	3	8	11
Мелкоклеточный рак легкого Small cell lung cancer	0	3	3
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	3	2	5
РМЖ Breast cancer	1	—	1
Рак желудка Stomach cancer	1	—	1
Рак шейки матки Cervical cancer	1	—	1
Меланома Melanoma	0	8	8
Рак почки Kidney cancer	0	2	2
ЛХ Hodgkin's lymphoma	0	2	2

Исходное состояние эффекторов иммунитета и их взаимодействие с опухолевыми клетками пациента до лечения в значительной степени определяют эффективность современных иммунотерапевтических методов [11].

Противоопухолевый иммунитет, регулируемый комплексом факторов микроокружения опухоли, может формировать характер лейкоцитарной инфильтрации опухоли и функциональное состояние эффекторов противоопухолевого иммунитета [34]. На основании проведенных гистологических исследований биоптатов опухолей у первичных больных было выделено 3 основных иммунных профиля, коррелирующих с эффективностью терапии анти-PD-L1/анти-PD-1 препаратами. Первым является иммунновоспалительный фенотип, характеризующийся наличием в опухолевой паренхиме CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, часто окруженных миелоидными клетками и моноцитами; иммунные клетки расположены в непосредственной близости от опухолевых клеток. В этих опухолях PD-L1 экспрессируют как ОИЛ, так и опухолевые клетки. В микроокружении этих опухолей обнаруживают преимущественно провоспалительные цитокины [35, 36]. Подобный тип иммунного профиля, по мнению J.E. Rosenberg et al., свидетельствует о подавлении локального противоопухолевого иммунного ответа. Клинические ответы на анти-PD-L1/PD-1-терапию чаще всего встречаются у пациентов с воспалительным типом инфильтрации опухолей. Однако не у всех из них наблюдается клинический ответ, что указывает на то, что инфильтрация иммунными клетками необходима, но недостаточна для индукции противоопухолевого ответа [37].

Второй профиль получил название «иммунное исключение». Он характеризуется наличием большого количества иммунных клеток, группирующихся вокруг стромальных компонентов, окружающих гнезда опухолевых клеток, но не проникающих в паренхиму опухоли. Терапия ИКТ может приводить к активации ассоциированных со стромой Т-клеток, но, как правило, не вызывает инфильтрацию опухоли лимфоцитами, и клинические эффекты у этой группы пациентов встречаются редко. При этом варианте иммунного профиля опухоли активация местного иммунного ответа нивелируется ограничением возможности миграции Т-клеток через опухолевую строму к опухолевым клеткам.

Третий профиль, характеризующийся незначительным количеством Т-клеток в паренхиме или в строме опухоли, называют «иммунным запустеванием» [38]. В формировании данного вида инфильтрации участвуют в основном миелоидные клетки при небольшом количестве или полном отсутствии Т-клеток. Опухоли с подобным типом инфильтрации редко реагируют на терапию анти-PD-L1/PD-1 препаратами [39].

Клинические исследования ипилимумаба у пациентов с метастатической меланомой показали, что

исходный статус ОИЛ не был связан с клинической эффективностью препарата (полный, частичный ответ, стабилизация злокачественного процесса, продолжающаяся ≥ 24 нед). Однако увеличение плотности ОИЛ в образцах биопсии опухоли, полученных после 2-го курса терапии, коррелировало со значительно большей клинической эффективностью ипилимумаба, нежели у больных, в биоптатах которых не отмечалось увеличение плотности ОИЛ на фоне ИТ [40]. Р.С. Tumei et al. проанализировали взаимосвязь между ОИЛ и реакцией на пембролизумаб у пациентов с меланомой, зарегистрированных в исследовании KEYNOTE-001 [41]. Плотность ОИЛ определяли количественно как в паренхиме опухоли, так и на границе опухоли с непораженной тканью. Было установлено, что высокая плотность $CD8^+$ (а не $CD4^+$) Т-клеток внутри паренхимы опухолевой массы и по ее краю перед лечением отмечалась чаще у больных с клиническим эффектом, чем у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ИТ. К. Wistuba-Hamprecht et al. обнаружили, что у пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, было значительно увеличено содержание ОИЛ по сравнению с исходным уровнем в группе больных, реагирующих на терапию. Это, по мнению авторов, подтверждает предиктивную значимость ОИЛ при терапии ИКТ [42]. Подобно наблюдению случаев с применением ипилимумаба, увеличение плотности $CD8^+$ Т-клеток отмечали в образцах биопсии опухолей во время лечения другими ИКТ в группе пациентов с клиническим эффектом, но не в группе, где отмечалось прогрессирование заболевания. Другое исследование, включавшее пациентов с меланомой, получавших анти-PD-1-терапию, выявило умеренную корреляцию между плотностью $CD8^+$, $CD3^+$ и $CD45RO^+$ Т-клеток в образцах биопсий до лечения у пациентов, ответивших на ИТ (ответ был определен как полный, частичный ответ или стабилизация злокачественного процесса более 6 мес), по сравнению с больными без клинического эффекта. Хотя эти результаты свидетельствуют о взаимосвязи лимфоидной инфильтрации опухолей с клинической эффективностью терапии ИКТ, исходная плотность $CD8^+$ Т-клеток перекрывалась между пациентами с ответной реакцией и пациентами с прогрессированием заболевания, что препятствует использованию данного параметра в качестве клинически ценного предиктивного биомаркера [43].

Для выяснения роли иммунных клеток в ответе на лечение ИКТ было проведено исследование лимфатических узлов и кожных/подкожных метастазов у 30 пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб. В нем оценивали 11 субпопуляций иммунных клеток: $CD4^+$ Т-клетки, $CD8^+$ Т-клетки, $CD20^+$ В-клетки, клетки, экспрессирующие маркеры активации $CD134$ и $CD137$, $FOXP3 + T_{reg}$ и $NKp46^+$. Семь из исследуемых субпопуляций положительно коррелировали с увеличением общей выживаемости (ОВ). В подкожных и кожных метастазах присутствие

клеток $CD16^+$ и $CD68^+$ положительно коррелировало с ответом на терапию по продолжительности ОВ. В лимфатических узлах только клетки $CD45RO^+$, $PD-1^+$, $CD16^+$ и $CD68^+$ коррелировали с увеличением продолжительности ОВ. Оценка иммунного профиля с использованием многопараметрической проточной цитометрии у пациентов с метастатической меланомой показала, что $PD-1^{hi}CTLA-4^{hi}CD8^+$ Т-клетки могут служить прогностическим фактором ответа на терапию препаратами анти-PD-1. Содержание $FOXP3^+ T_{reg}$ и соотношение эффекторных Т-клеток к T_{reg} является предиктивным биомаркером при терапии ИКТ. Внутриопухолевые и периферические $CD4^+FOXP3^-PD-1^{hi}$ — нетрадиционные T_{reg} -клетки у пациентов с НМРЛ и меланомой также рассматриваются как предиктивные биомаркеры при терапии препаратами анти-PD-1 и анти-CTLA-4. Повышение системных T_{reg} $CD4^+FOXP3^-PD-1^{hi}$ клеток коррелирует с улучшением ответа на противоопухолевую анти-PD-1-терапию. $PD-L1^+$, $CD4^+$, $CD25^+ T_{reg}$ также рассматривались как предикторы клинического ответа на блокаду PD-L1 у пациентов с НМРЛ. Этот эффект связывался с элиминацией супрессорных T_{reg} при воздействии анти PD-1/PD-L1 препаратов [44–46].

У пациентов с прогрессирующим опухолевым процессом клиническая эффективность пембролизумаба была связана с наличием $CD8^+$ Т-клеток в опухоли. Наличие ОИЛ с обилием иммунных клеток по краю опухолевой ткани или в строме опухоли также коррелирует с эффективностью ИТ. Локализация $CD8^+$ Т-клеток также является важным фактором для улучшения результатов лечения. Ретроспективный анализ образцов опухолей у пациентов, подвергающихся PD-1/PD-L1-терапии, показал относительно более высокую распространенность $CD8^+$ Т-клеток на инвазивных краях опухоли у больных с клиническими эффектами. Эти образцы до лечения демонстрируют локальное увеличение накопления Т-клеток на инвазивном крае без инфильтрации. В группе больных с клиническим ответом на фоне терапии наблюдали увеличение $CD8^+$ Т-клеток на инвазивном крае, а затем в паренхиме опухоли [41]. Такое увеличение $CD8^+$ Т-клеток может быть связано с негативной регуляцией супрессорных влияний посредством анти-PD-1/PD-L1-терапии, что привело к инфильтрации опухоли иммунными клетками, очевидно за счет усиленной пролиферации $CD8^+$ Т-клеток. Кроме того, сообщалось, что у пациентов с НМРЛ инфильтрация $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток в глубокие слои опухоли коррелировала с более длительной ОВ [47]. У пациенток с метастатическим РМЖ, получавших атезолизумаб, наблюдали увеличение объективных ответов, коррелирующее с содержанием стромальных ОИЛ [48]. Прогностический потенциал стромальных ОИЛ был подтвержден в исследовании KEYNOTE-086. Более высокие уровни стромальных ОИЛ были связаны с ответом на анти-PD-1-терапию у пациенток с метастатическим тройным негативным РМЖ [49].

Предикторная значимость экспрессии PD-1 и PDL-1

Прямая оценка экспрессии PDL-1 на опухолевых и иммунных клетках является логическим биомаркером для прогнозирования ответа на анти-PD-1 или анти-PDL-1-терапию. Клиническое исследование ниволумаба у пациентов с меланомой, НМРЛ, почечно-клеточным раком, раком предстательной железы или колоректальным раком подтвердили потенциальную прогностическую значимость экспрессии опухолевыми клетками PD-L1, оцененную в образцах биопсий опухолей иммуногистохимическим методом. Используя в качестве прогностического критерия порог в 5 % PD-L1-позитивных опухолевых клеток, авторы установили, что 9 (36 %) из 25 пациентов с PD-L1-позитивными опухолями продемонстрировали объективный ответ на ниволумаб, тогда как ни у одного из больных с PD-L1-негативными ЗНО не было зарегистрировано клинического ответа на ИТ. Последующие исследования, как правило, показывали более высокую долю пациентов с объективным ответом на терапию анти-PD-1 или анти-PD-L1 в популяциях с PD-L1-позитивными опухолями. Также было показано улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания и ОВ у пациентов с прогрессирующей меланомой и НМРЛ при сравнении PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных подгрупп [50]. Примечательно, что иммуногистохимическое исследование уровня PD-L1 одобрено FDA для использования у больных с прогрессирующим НМРЛ и раком мочевого пузыря и является необходимым условием для лечения пембролизумабом пациентов с НМРЛ. Однако у пациентов с PD-L1-негативными опухолями в 11–20 % также наблюдаются клинические эффекты при лечении анти-PD-1 или анти-PD-L1, при клинической эффективности в общей группе, равной 41 % при монотерапии ниволумабом, и 54 % при комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Эти данные показывают, что отрицательная прогностическая ценность анти-PD-1- или анти-PD-L1-терапии является неоптимальной и составляет всего 58 % для ниволумаба и 45 % для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для больных меланомой [51]. Низкая надежность уровня экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера для терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1, вероятно, обусловлена рядом факторов. Во-первых, экспрессия PD-L1 регулируется различными механизмами и эпигенетическими факторами. PD-L1 также может экспрессироваться иммунными клетками микроокружения опухоли. Кроме того, экспрессия PD-L1 в опухоли может быть временной и/или гетерогенной.

Недавно биологические и прогностические роли PD-L1 были проанализированы вместе с некоторыми функциональными аспектами потенциальных прогностических биомаркеров, которые, вероятно, являются ключевыми детерминантами чувствительности опухоли к ИТ на основе ИКТ. В этом контексте микроокружение опухоли и ОИЛ играют критическую роль. В частности, плотность CD8⁺ Т-клеток

и соотношение CD8⁺ Т-клетки/CD3⁺FoxP3⁺-клетки, клональность Т-клеточных рецепторов, мутационная или неоантигенная нагрузка и продукция интерферона- γ могут влиять на ответ на ИТ на основе ИКТ. Следовательно, эффективность ИТ анти-PD-L1 или анти-PD-1 ограничена сложными иммуносупрессивными механизмами, которые присутствуют в микроокружении опухоли [52].

Образцы перед лечением, полученные от пациентов с эффектом от терапии (группа клинического ответа), показали более высокую плотность клеток CD8⁺ на инвазивном крае опухоли по сравнению с образцами от больных с прогрессированием во время терапии (группа прогрессии). Образцы опухоли на фоне лечения продемонстрировали параллельное увеличение плотности клеток CD8⁺ как на инвазивном крае, так и в опухолевом центре в группе клинического ответа (корреляция Спирмена $r = 0,71$, $p < 0,001$), но не в группе прогрессирования. У 2 пациентов наблюдались замедленные реакции ОИЛ на ИТ, но у этих больных отмечали поэтапное накопление CD8⁺ Т-клеток, ограниченное инвазивным краем, с последующей мобилизацией ОИЛ в паренхиму опухоли [41].

Недавно было установлено, что опухолевые мутации и статус микросателлитной нестабильности являются более информативными биомаркерами для прогнозирования ответа на анти-PD-L1 ИТ, чем иммуногистохимическое определение PD-L1 [42].

В отличие от PD-1 и PD-L1, CTLA-4 преимущественно функционирует на ранних этапах иммунного ответа, во время праймирования и активации Т-клеток и усиливает иммуносупрессивную активность Т_{рег}. Он оказывает значительное влияние на иммунную систему; следовательно, биомаркеры ответа и устойчивости к анти-CTLA-4-терапии могут отличаться от других ИКТ, которые имеют разные механизмы действия. Показана прогностическая значимость инфильтратов Т-клеток при различных типах опухолей, в частности CD8⁺CD45RO⁺ Т-клетки ассоциированы с хорошим прогнозом эффективности ИТ [53].

При анти-PD-1-терапии меланомы плотность CD8⁺ Т-клеток на краю инвазивной опухоли коррелировала с ответом на лечение анти-PD-1. Доминирующим механизмом, который имеет отношение к ответу препарата против PD-1, является экспрессия PD-L1, который обычно экспрессируется субпопуляцией макрофагов и может индуцироваться на активированных лимфоцитах (Т-, В- и НК-клетках), эндотелиальных клетках и других типах нетрансформированных клеток в воспалительной микросреде как часть физиологического процесса, направленного на подавление иммунного ответа [54]. Опухолевые клетки и связанные с ними стромальные клетки также могут экспрессировать PD-L1, тем самым отключая эффекторные Т-клетки. Иммунные инфильтраты в PD-L1⁺ и PD-L1⁻ меланоме сравнивались по профилю экспрессии мРНК цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1). Было установлено, что экспрессия интерферона- γ была идентифицирована в PD-L1⁺ меланоме [55].

Роль состояния системного иммунитета в прогнозе эффективности ингибиторов контрольных точек

Клинические исследования показали, что при различных ЗНО прогностическое значение имеет не только увеличение ОИЛ, но и абсолютное количество лимфоцитов периферической крови (ЛПК), которое также может использоваться в качестве прогностического биомаркера эффективности терапии ИКТ [56]. Роль ЛПК как прогностического биомаркера была подтверждена у пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб. Больные с увеличением содержания ЛПК в 1,35 раза от исходного уровня в первые 2 нед лечения имели значительно более высокую ОВ. Очевидно, что сочетание раннего увеличения ЛПК с последующим отсроченным увеличением $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток у одного и того же пациента характеризует благоприятную перестройку иммунной системы и может отражать клинически значимый переход от неспецифического (врожденного) к специфическому (адаптивному) иммунному ответу. Вместе с тем динамическая оценка различных субпопуляций лейкоцитов: количества эозинофилов, $CD4^+$ Ki-67⁺ и $CD8^+$ Ki-67⁺ Т-клеток, $CD127^{low}$ $CD25^+$ FoxP3⁺ T_{рег} и Lin- $CD14$ - $CD16^+$ HLA-DR⁺ моноцитов у больных меланомой на фоне терапии ингибиторами ИКТ не выявила никакой ассоциации стабилизации заболевания ни с одним из этих показателей [57].

У пациентов, получавших ипилимумаб, ОВ без прогрессирования заболевания была позитивно связана с низким значением лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови ($\leq 1,2$ раза), низким абсолютным количеством моноцитов (< 650 клеток/мкл), низким количеством миелоидных клеток-супрессоров (< 50 клеток/мкл), содержанием ЛПК не менее 10,5 % и уровнем $CD4^+$ $CD25^+$ FOXP3⁺ T_{рег} не превышающим 1,5 %. Многочисленные исследования, подтверждающие применимость ЛДГ в качестве прогностического биомаркера, показали, что пациенты с повышенным уровнем ЛДГ также реагировали на ИКТ. J. Manola et al. показали, что ЛДГ можно использовать в качестве потенциального прогностического биомаркера для ОВ, но не в качестве прогностического биомаркера для ИТ ИКТ [58]. Другие биомаркеры также используют в мониторинге лечения ипилимумабом, включая Ki-67, маркер для делящихся клеток, экспрессия которого, как было показано, увеличивается на $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках во время и после терапии ипилимумабом [59]. Подобно Ki-67, индуцибельная экспрессия Т-клеточного костимулятора (ICOS) на $CD4^+$ Т-клетках также была описана как фармакодинамический маркер для терапии ипилимумабом. Пациенты с увеличением количества циркулирующих ICOS⁺ Т-клеток на 7-й неделе терапии имели лучшие показатели ОВ [60].

Иммунное профилирование образцов периферической крови, полученных у пациентов с меланомой после лечения анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратами, проведенное методом CyTOF, основанном на принципе масс-спектрометрии и проточной цитоме-

трии, показало, что увеличение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток памяти, высокое содержание $CD69^+$ и $MIP1\beta^+$ NK-клеток является прогностическим биомаркером для анти-PD-1-терапии. Анализ CyTOF пациентов с меланомой, леченных анти-PD-1, показал участие $CD14^+$ $CD16$ -HLA-DRhi (макрофаги) в ответе на терапию и выживаемость без прогрессирования заболевания [61]. Увеличение количества циркулирующих $CD4^+$, $CD8^+$ Т-клеток и абсолютного количества лимфоцитов через 2–8 нед после начала лечения ипилимумабом было зарегистрировано у пациентов с меланомой с лучшими клиническими эффектом [62]. Помимо циркулирующих $CD8^+$ Т-клеток, $CD8^+$ эффекторные Т-клетки памяти 1-го типа также были описаны в качестве прогностических биомаркеров для больных меланомой IV стадии на фоне лечения ипилимумабом [63].

Экспрессия PD-L1/PD-1 в детской онкологии. Подходы к терапии

Исторически ИКТ разрабатывались для взрослых пациентов, однако со временем были предприняты попытки оценить возможность применения этого класса терапевтических средств у детей со ЗНО. Важно отметить, что клинические исследования с применением ИКТ у пациентов педиатрической когорты немногочисленны, однако уже сейчас продемонстрированы многообещающие результаты.

PD-L1 экспрессируется чаще при онкогематологических заболеваниях у детей [64–66]. В исследовании под руководством L.A. Karim et al. проанализирована экспрессия PD-L1 при различных гематологических ЗНО. Было показано, что в 100 % (10/10) случаев ЛХ отмечалась экспрессия PD-L1, тогда как для диффузной В-крупноклеточной лимфомы этот показатель составил 80 % (8/10). В группе пациентов с острым миелоидным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом позитивная экспрессия PD-L1 составила 24 % и 38 % соответственно [67]. В ряде работ продемонстрирована корреляция между экспрессией PD-L1 у больных ЛХ (65–87 %) и плохой выживаемостью [68, 69], а у пациентов с глиомой в 75–100 % корреляция с тяжестью заболевания [70, 71]. Таким образом, экспрессия PD-L1 – важный прогностический маркер. Однако важно отметить, что существует ряд проблем с использованием ИКТ у детей, и связано это с низкой экспрессией PD-L1 и PD-L2 во многих солидных опухолях. Более того, усиленный иммунный ответ, вызванный ИКТ, связан с определенным паттерном побочных эффектов и токсичностью, также известных как иммунные побочные эффекты.

В исследовании N. Pinto et al. были проанализированы 124 образца ткани опухоли пациентов с диагнозами: нейробластома (НБ) ($n = 31$), нефробластома (опухоль Вильмса) ($n = 25$), рабдомиосаркома (РМС) ($n = 23$), саркома Юинга ($n = 20$) и остеосаркома ($n = 25$) [72]. Было показано, что экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в качестве предполагаемых биомаркеров в данной группе пациентов является низкой.

В исследовании под руководством J.C. Routh et al. было продемонстрировано наличие экспрессии PD-L1 у пациентов с опухолью Вильмса в 11/81 случаях (14 %). При этом было показано, что экспрессия PD-L1 коррелирует с биологическими характеристиками опухоли и связана с высокой вероятностью развития рецидива заболевания у больных с благоприятным гистологическим типом [73]. Экспрессия PD-L1 у педиатрических пациентов с РМС была проанализирована в исследовании G. Bertolini et al. [74]. Экспрессия PD-L1 при иммуногистохимическом анализе в опухолевых клетках отсутствовала во всех исследуемых образцах, однако в 60 % (15/25) отмечалась экспрессия в клетках иммунного окружения. Стоит отметить, что, несмотря на неоднородность данной группы, авторы высказываются об отсутствии корреляции между статусом транскрипта и экспрессией PD-L1. Другим интересным наблюдением является реактивация иммунного окружения опухоли, индуцированного химиотерапевтическим лечением, что в свою очередь может указывать на возможность использования в будущем ИКТ со стандартными схемами полихимиотерапии у пациентов с РМС [74].

В детской практике использование ИКТ в качестве терапевтической опции ограничено небольшим количеством клинических исследований и крайне скудным представлением о прогностических значениях экспрессии PD-1/PD-L1 в опухолях детей. Исследование I/II фазы ниволумаба при рецидивирующих и рефрактерных солидных опухолях у детей и подростков не показало объективных ответов на терапию, при этом стабилизация заболевания была зарегистрирована в 33 % (11/33) в группе пациентов с саркомами и в 50 % (5/10) в группе с НБ [75]. Однако исследования на клеточных линиях НБ показали возможное появление или усиление экспрессии PD-L1 клетками НБ в присутствии цитокинов. Так, в исследовании A. Dondero et al. была продемонстрирована восприимчивость нейробластов к стимуляции интерфероном- γ , что в свою очередь индуцировало экспрессию PD-L1 *in vivo* [76]. Согласно данным исследования на доклинической модели НБ, использование комбинации моноклонального анти-GD2-антитела с ИКТ PD-1/PD-L1 приводит к синергическим эффектам лечения, тем самым представляя новую эффективную стратегию лечения НБ высокого риска [77].

Эффективность терапии ИКТ в сочетании с динутуксимабом бета в клинической практике была показана в работе K. Ehlert et al. у 2 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ [78].

В опубликованных исследованиях описаны эффективность и профиль побочных эффектов ИКТ у педиатрических пациентов [79]. В исследование

I фазы ипилимумаба у детей с рефрактерными формами ЗНО включены 33 больных в возрасте от 28 месяцев до 21 года [80]. В 55 % случаев отмечалось развитие побочных эффектов, связанных с терапией, в 27 % наблюдались побочные эффекты III или IV степени. Иммуноопосредованные побочные эффекты были похожи на те, что наблюдались у взрослых пациентов — пневмонит, эндокринопатии и колит. В 6/33 случаях отмечалась стабилизация заболевания в течение 4–10 циклов терапии.

Терапия ИКТ в комбинации с другими методами лечения, включая ИТ, стандартные схемы ПХТ уже показали свою эффективность. Данные наблюдения лишь подчеркивают необходимость дальнейшего изучения прогностического влияния экспрессии PD-1/PD-L1 в детской онкологии у пациентов на различных этапах терапии и на большей когорте больных.

Заключение

В настоящее время исследование прогностических биомаркеров эффективности ИКТ у онкологических больных все еще находится в фазе экспериментальных разработок, поэтому делать окончательные выводы о целесообразности их применения представляется преждевременным. Тем не менее уже сейчас можно отметить, что перспективными биомаркерами для прогнозирования ответа на лечение ИКТ являются характер лимфоидной инфильтрации опухолей и локализация иммунцитов, а также содержание активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов. Очевидно, что прогностическая значимость ОИЛ может быть увеличена за счет оценки экспрессии PD-1 на лимфоцитах, а также PDL-1 на опухолевых и иммунных клетках.

Однако следует учитывать, что прогностическое значение ОИЛ может зависеть от типа опухоли, локализации лимфоцитов, субпопуляционных иммунных клеток и состояния их активации. Кроме того, супрессорные миелоидные клетки, ассоциированные с опухолью, такие как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, также играют важную роль в модулировании активности лимфоцитов [81, 82]. Значительную сложность в сравнении различных клинических исследований вносит отсутствие единого подхода к оценке ОИЛ и их субпопуляционного состава, а также прогностически значимых уровней инфильтрации опухоли лимфоцитами.

Поэтому необходимо проведение многоцентровых исследований с использованием стандартизованных протоколов оценки ОИЛ и автоматизированных методов подсчета субпопуляционного состава лимфоцитов для определения биомаркеров прогнозирования эффективности ИКТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzales R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Capalbo C., Scafetta G., Filetti M., Marchetti P., Bartolazzi A. Predictive Biomarkers for Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy: The Galectin-3 Signature in NSCLCs. *Int J Mol Sci* 2019;20(7):E1607. doi: 10.3390/ijms20071607.
- Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3(11):991–8. doi: 10.1038/ni1102-991.
- Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70. doi: 10.1126/science.1203486.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Canc* 2012;12(4):252–64. doi: 10.1126/science.1203486.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271(5256):1734–6. doi: 10.1126/science.271.5256.1734.
- Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(9):4275–80. doi: 10.1073/pnas.0915174107.
- Shi L.Z., Fu T., Guan B. Interdependent IL-7 and IFN-gamma signalling in T-cell controls tumour eradication by combined alpha-CTLA-4+alpha-PD-1 therapy. *Nat Commun* 2016;7:12335. doi: 10.1038/ncomms12335.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Ma W., Gilligan B.M., Yuan J., Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Hematol Oncol* 2016;9:47. doi: 10.1186/s13045-016-0277-y.
- Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017;168:707–23. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018;48:812–30. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
- Weber S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B., Hoeller C., Khushalani N.I., Miller W.H. Jr, Lao C.D., Linette G.P., Thomas L., Lorigan P., Grossmann K.F., Hassel J.C., Maio M., Sznol M., Ascierto P.A., Mohr P., Chmielowski B., Bryce A., Svane I.M., Grob J.-J., Krackhardt A.M., Horak C., Lambert A., Yang A.S., Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
- Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P., Ricci F., Lohr D., Hescot S., Sablin M.-P., Rouzier R., Kamal M., Morel C., Lecerf C., Servois V., Paoletti X., Le Tourneau C. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–10. doi: 10.1200/po.18.001415.
- Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M., Hunger R.E., Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. doi: 10.3389/fimmu.2020.0210.
- Nelson M.A., Ngamcherdrakul W., Luoh S.W., Yantasee W. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021. doi: 10.1007/s10555-021-09968-0.
- Geng Y., Shao Y., He W., Hu W., Xu Y., Chen J., Jiang J. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015;37(4):1560–71. doi: 10.1159/00043852.
- Nosho K., Baba Y., Tanaka N., Shima K., Hayashi M., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Dranoff G., Fuchs C.S., Ogino S. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol* 2010;222(4):350–66. doi: 10.1002/path.2774.
- Schirosi L., Saponaro C., Giotta F., Popescu O., Pastena M.I., Scarpi E., Mangia A. Tumor Infiltrating Lymphocytes and NHERF1 Impact on Prognosis of Breast Cancer Patients. *Transl Oncol* 2020;13(2):186–92. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.020.
- Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S., van den Eynden G., Ternes N., Penault-Llorca F., Pruneri G., D'Alfonso T.M., Demaria S., Castaneda C., Sanchez J., Badve S., Michiels S., Bossuyt V., Rojo F., Singh B., Nielsen T., Viale G., Kim S.R., Hewitt S., Wienert S., Loibl S., Rimm D., Symmans F., Denkert C., Adams S., Loi S., Salgado R. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immunology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(Pt 2):16–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
- Liu S., Foulkes W.D., Leung S., Lau S., Kos Z., Nielsen T.O. Prognostic significance of FOXP3⁺ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):432. doi: 10.1186/s13058-014-0432-8.
- Barnes T.A., Amir E. HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer* 2017;117:451–60. doi: 10.1038/bjc.2017.220.
- Teschendorff A.E., Gomez S., Arenas A., El-Ashry D., Schmidt M., Gehrmann M., Caldas C. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules BMC. *Cancer* 2010;10:604. doi: 10.1186/1471-2407-10-604.
- Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B.M., Komor M., Budczies J., Darb-Esfahani S., Kronenwett R., Hanusch C., von Törne C., Weichert W., Engels K., Solbach C., Schrader I., Dietel M., von Minckwitz G. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:105–13. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
- Qi W., Huang X., Wang J. Correlation between Th17 cells and tumor microenvironment. *Cell Immunol* 2013;285:18–22. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.001.
- Mahmoud S.M., Lee A.H., Paish E.C., Macmillan R.D., Ellis I.O., Green A.R. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:545–53. doi: 10.1007/s10549-011-1620-1.
- Mansfield A.S., Murphy S.J., Peikert T., Yi E.S., Vasmataz G., Wigle D.A., Aubry M.C. Heterogeneity of programmed cell death ligand 1 expression in multifocal lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:2177–82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2246.
- Pagès F., Berger A., Camus M., Sanchez-Cabo F., Costes A., Molitor R., Mlecnik B., Kirilovsky A., Nilsson M., Damotte D., Meatchi T., Bruneval P., Cugnenc P.H., Trajanoski Z., Fridman W.H., Galon J. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2654–66. doi: 10.1056/NEJMoa051424.
- Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7:278. doi: 10.1186/s40425-019-0768-9.
- Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Fulop A. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr, Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Rizk E.M., Gartrell R.D., Barker L.W., Esancy C.L., Finkel G.G., Bordbar D.D., Saenger Y.M. Prognostic and Predictive Immunohistochemistry-Based Biomarkers in Cancer and Immunotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(2):291–9. doi: 10.1016/j.hoc.2018.12.005.

34. Lança T., Silva-Santos B. The split nature of tumor-infiltrating leukocytes: Implications for cancer surveillance and immunotherapy. *Oncoimmunol* 2012;1(5):717–25. doi: 10.4161/onci.20068.
35. Yatim N., Jusforgues-Saklani H., Orozco S., Schulz O., Barreira da Silva R., Reis e Sousa C., Green D.R., Oberst A., Albert M.L. RIPK1 and NF- κ B signaling in dying cells determines cross-priming of CD8⁺ T cells. *Science* 2015;350:328–34. doi: 10.1126/science.1250395.
36. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Hida T., Gandara D.R., Cortinovis D.L., Barlesi F., Yu W., Matheny C., Ballinger M., Park K. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837–46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
37. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.D., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
38. Hegde P.S., Karanikas V., Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res* 2016;22:1865–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1507.
39. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatri A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. A compilation of biomarker results from a series of people with cancer who were treated with the anti-PD-L1 antibody atezolizumab; this was the first study to clearly document that the expression of PD-L1 in tumours enriches for people who will respond to therapy, and that responders exhibit an influx of canonically activated T cells. *Nature* 2014;515:563–7. doi: 10.1038/nature14011.
40. Hamid O., Schmidt H., Nissán A., Ridolfi L., Aamdal S., Hansson J., Guida M., Hyams D.M., Gómez H., Bastholt L., Chasalow S.D., Berman D. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med* 2011;9:204. doi: 10.1186/1479-5876-9-204.
41. Tumei P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71. doi: 10.1038/nature13954.
42. Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Heubach F., Romano E., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M., Wong P., Mallardo D., Schilling B., Di Giacomo A.M., Khammari A., Dreno B., Maio M., Schadendorf D., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Blank C.U., Garbe C., Pawelec G., Weide B. Peripheral CD8 effector memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017;73:61–70. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.011.
43. Chen P.L., Roh W., Reuben A., Spencer C.N., Prieto P.A., Miller J.P., Bassett R.L., Gopalakrishnan V., Wani K., De Macedo M.P., Austin-Breneman J.L., Jiang H., Chang Q., Reddy S.M., Chen W.S., Tetzlaff M.T., Broaddus R.J., Davies M.A., Gershenwald J.E., Haydu L., Lazar A.J., Patel S.P., Hwu P., Hwu W.J., Diab A., Glitza I.C., Woodman S.E., Vence L.M., Wistuba I.I., Amaria R.N., Kwong L.N., Prieto V., Davis R.E., Ma W., Overwijk W.W., Sharpe A.H., Hu J., Futreal P.A., Blando J., Sharma P., Allison J.P., Chin L., Wargo J.A. Analysis of immune signatures in longitudinal tumor samples yields insight into biomarkers of response and mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade. *Cancer Discov* 2016;6:827–37. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1545.
44. Darvin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018;50(12):1–11. doi: 10.1038/s12276-018-0191-1.
45. Balatoni T., Mohos A., Papp E., Sebestyén T., Liskay G., Oláh J., Varga A., Lengyel Z., Emri G., Gaudi I., Ladányi A. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:141–51. doi: 10.1007/s00262-017-2072-1.
46. Zappasodi R., Budhu S., Hellmann M.D., Postow M.A., Senbabaoglu Y., Manne S., Gasmis B., Liu C., Zhong H., Li Y., Huang A.C., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K.S., Wherry E.J., Merghoub T., Wolchok J.D. Non-conventional inhibitory CD4⁺Foxp3⁺ PD-1hi T cells as a biomarker of immune checkpoint blockade activity. *Cancer Cell* 2018;33(6):1017–32. doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.009.
47. Geng Y., Shao Y., He W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: A meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015;37:1560–71. doi: 10.1159/000438523.
48. Schmid P., Cruz C., Braiteh F.S., Eder J.P., Tolane S., Kuter I., Nanda R., Chung C., Cassier P., Delord J.-P., Gordon M., Li Y., Liu B., O'Hear C., Fasso M., Molinero L., Emens L.A. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res* 2017;77(13):2986. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-2986.
49. Loi S., Schmid P., Adams S., Cortés J., Cescon D.W., Winer E.P., Toppmeyer D.L., Rugo H.S., De Laurentiis M., Nanda R., Iwata H., Awada A., Tan1 A., Wang A., Aktan G., Karantz V., Salgado R. LBA13 relationship between tumor infiltrating lymphocyte (TIL) levels and response to pembrolizumab (pembro) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Results from KEYNOTE-086. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl. 5). doi:10.1093/annonc/mdx440.005.
50. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhauf M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr, Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
51. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e542–e551. doi: 10.1016/S1473-2404(16)30406-5.
52. Tokito T., Azuma K., Kawahara A., Ishii H., Yamada K., Matsuo N., Kinoshita T., Mizukami N., Ono H., Kage M., Hoshino T. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8⁺ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2016;55:7–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.020.
53. Di Caro G., Bergomas F., Grizzi F., Doni A., Bianchi P., Malesci A., Laghi L., Allavena P., Mantovani A., Marchesi F. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated to T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2014;20:2147–58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2590.
54. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Lennon V.A., Celis E., Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793–800. doi: 10.1038/nm730.
55. Taube J.M., Young G.D., McMiller T.L., Salas J.T., Pritchard T.S., Xu H., Meeker A.K., Fan J., Cheadle C., Berger A.E., Pardoll D.M., Topalian S.L. Differential expression of immune-regulatory genes associated with PD-L1 display in melanoma: implications for PD-1 pathway blockade. *Clin Cancer Res* 2015;21:3969–76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0244.
56. Simeone E., Gentile G., Giannarelli D., Chen S., Salas J.T., Pritchard T.S., Xu H., Meeker A.K., Fan J., Cheadle C., Berger A.E., Pardoll D.M., Topalian S.L. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:675–83. doi: 10.1007/s00262-014-1545-8.
57. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Capone M., Madonna G., Khammari A., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Martus P., Dreno B., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Pawelec G., Garbe C., Weide B. Increases in Absolute Lymphocytes and Circulating CD4⁺ and CD8⁺ T Cells Are Associated with Positive Clinical Outcome of Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4848–58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0249.
58. Manola J., Atkins M., Ibrahim J., Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of eastern cooperative oncology group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782–93. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3782.
59. Wang W., Yu D., Sarnaik A.A., Hall M., Morelli D., Zhang Y., Zhao X., Weber J.S. Biomarkers on melanoma patient T cells associated with ipilimumab treatment. *J Transl Med* 2012;10:146. doi: 10.1186/1479-5876-10-146.
60. Ng Tang D., Shen Y., Sun J., Wen S., Wolchok J.D., Yuan J., Allison J.P., Sharma P. Increased frequency of ICOS⁺CD4⁺ T cells as a pharmacodynamic biomarker for anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Immunol Res* 2013;1:229–34. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0020.

61. Bendall S.C., Simonds E.F., Qiu P., Amir El-Ad., Krutzik P.O., Finck R., Bruggner R.V., Melamed R., Trejo A., Ornatsky O.I., Balderas R.S., Plevritis S.K., Sachs K., Pe'er D., Tanner S.D., Nolan G.P. Single-cell mass cytometry of differential immune and drug responses across a human hematopoietic continuum. *Science* 2011;332(6030):687–96. doi: 10.1126/science.1198704.
62. Subrahmanyam P.B., Dong Z., Gusenleitner D., Giobbie-Hurder A., Severgnini M., Zhou J., Manos M., Eastman L.M., Maecker H.T., Hodi F.S. Distinct predictive biomarker candidates for response to anti-CTLA-4 and anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):18. doi: 10.1186/s40425-018-0328-8.
63. de Coaña Y.P., Wolodarski M., Poschke I., Yoshimoto Y., Yang Y., Nyström M., Edbäck U., Eghyazi Brage S., Lundqvist A., Masucci G.V., Hansson J., Kiessling R. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget* 2017;8:21539–53. doi: 10.18632/oncotarget.15368.
64. Park J.A., Cheung N.V. Limitations and opportunities for immune checkpoint inhibitors in pediatric malignancies. *Cancer Treat Rev* 2017;58:22–33. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.05.006.
65. van Dam L.S., de Zwart V.M., Meyer-Wentrup F.A. The role of programmed cell death-1 (PD-1) and its ligands in pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):190–7. doi: 10.1002/pbc.25284.
66. Lussier D.M., O'Neill L., Nieves L.M., McAfee M.S., Holecchek S.A., Collins A.W., Dickman P., Jacobsen J., Hingorani P., Blattman J.N. Enhanced T-cell immunity to osteosarcoma through antibody blockade of PD1/PD-L1 interactions. *J Immunother* 2015;38(3):96–106. doi: 10.1097/CJI.0000000000000065.
67. Karim L.A., Wang P., de Guzman J., Higgins B., Chahine J., Sheehan C., Kallakury B., Ross J.S. PDL1 protein expression and tumor mutation burden in hematologic malignancies: correlation with Hodgkin and high grade lymphoma. *Cancer Res* 2017;77(13 Suppl):3724.
68. Shi L., Chen S., Yang L., Li Y. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):74. doi: 10.1186/1756-8722-6-74.
69. Andorsky D.J., Yamada R.E., Said J., Pinkus G.S., Betting D.J., Timmerman J.M. Programmed death ligand 1 is expressed by non-Hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4232–44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2660.
70. Yao Y., Tao R., Wang X., Wang Y., Mao Y., Zhou L.F. B7-H1 is correlated with malignancy-grade gliomas but is not expressed exclusively on tumor stem-like cells. *Neuro Oncol* 2009;11(6):757–66. doi: 10.1215/15228517-2009-014.
71. Wintterle S., Schreiner B., Mitsdoerffer M., Schneider D., Chen L., Meyermann R., Weller M., Wiendl H. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. *Cancer Res* 2003;63(21):7462–7. PMID: 14612546.
72. Pinto N., Park J.R., Murphy E., Yearley J., McClanahan T., Annamalai L., Hawkins D.S., Rudzinski E.R. Patterns of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11). doi: 10.1002/pbc.26613.
73. Routh J.C., Ashley R.A., Sebo T.J., Lohse C.M., Husmann D.A., Kramer S.A., Kwon E.D. B7-H1 expression in Wilms tumor: correlation with tumor biology and disease recurrence. *J Urol* 2008;179:1954–9. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.056.
74. Bertolini G., Bergamaschi L., Ferrari A., Renne S.L., Collini P., Gardelli C., Barisella M., Centonze G., Chiaravalli S., Paolino C., Milione M., Massimino M., Casanova M., Gasparini P. PD-L1 assessment in pediatric rhabdomyosarcoma: a pilot study. *BMC Cancer* 2018;18(1):652. doi: 10.1186/s12885-018-4554-8.
75. Davis K.L., Fox E., Merchant M.S., Reid J.M., Kudgus R.A., Liu X., Minard C.G., Voss S., Berg S.L., Weigel B.J., Mackall C.L. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:541–50. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30023-1.
76. Dondero A., Pastorino F., Della Chiesa M., Corrias M.V., Morandi F., Pistoia V., Olive D., Bellora F., Locatelli F., Castellano A., Moretta L., Bottino C., Castriconi R. PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance. *Oncoimmunol* 2016;5:e1064578. doi: 10.1080/2162402X.2015.1064578.
77. Siebert N., Zumpfe M., Jüttner M., Troschke-Meurer S., Lode H. PD-1 blockade augments anti-neuroblastoma immune response induced by anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *Oncoimmunol* 2017;6:e1343775. doi: 10.1080/2162402X.2017.1343775.
78. Ehler K., Hansjuergens I., Zinke A., Otto S., Siebert N., Henze G., Lode H. Nivolumab and dinutuximab beta in two patients with refractory neuroblastoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000540. doi: 10.1136/jitc-2020-000540.
79. Lucchesi M., Sardi I., Puppo G., Chella A., Favre C. The dawn of “immune-revolution” in children: early experiences with checkpoint inhibitors in childhood malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1047–53. doi: 10.1007/s00280-017-3450-2.
80. Merchant M.S., Wright M., Baird K., Wexler L.H., Rodriguez-Galindo C., Bernstein D., Delbrook C., Lodish M., Bishop R., Wolchok J.D., Streicher H., Mackall C.L. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1364–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0491.
81. van der Woude L.L., Gorris M.A.J., Halilovic A., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. *Trends Cancer* 2017;3:797–808. doi: 10.1016/j.trecan.2017.09.006.
82. Awad R.M., de Vlaeminck Y., Maeb J., Goyvaerts C., Breckpot K. Turn back the TIME: targeting tumor infiltrating myeloid cells to revert cancer progression. *Front Immunol* 2018;9:1977. doi: 10.3389/fimmu.2018.01977.

Статья поступила в редакцию: 11.05.2021. Принята в печать: 12.06.2021.

Article was received by the editorial staff: 11.05.2021. Accepted for publication: 12.06.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95>

Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям

А.В. Ершов^{1,2}, Г.В. Демьянов¹, Д.А. Насруллаева¹, Е.Р. Радкевич¹, В.Т. Долгих², Н.В. Сидорова³, Т.Т. Валиев³,
М.М. Ефимова³, Е.Б. Мачнева^{3,4}, К.И. Киргизов³, М.В. Киселевский³, З.Ш. Манасова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБУН «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ⁴ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Антон Валерьевич Ершов salavatprof@mail.ru

Среди современных подходов к лечению онкологических заболеваний важное место занимает CAR-T-клеточная терапия с использованием цитотоксических лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами. Данный подход зарекомендовал себя как эффективный метод лечения острого лимфобластного лейкоза с экспрессией CD19-антигена. Тем не менее нередко рецидивы заболеваний, а лечение солидных опухолей генетически модифицированными лимфоцитами демонстрирует весьма скромные результаты и сопровождается высокой токсичностью. Однако, несомненно, что CAR-T-клеточная терапия обладает большим потенциалом в лечении онкологических заболеваний и дальнейшее совершенствование структуры и функций генетически модифицированных лимфоцитов с химерными T-клеточными рецепторами может значительно увеличить эффективность противоопухолевого лечения.

В обзоре представлены современные данные о структуре химерных лимфоцитов разных поколений и освещены тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии. Представлена также фундаментальная платформа для формирования идеологии применения CAR-T-клеток в лечении солидных злокачественных новообразований.

Ключевые слова: CAR-T-клеточная терапия, химерные лимфоциты, химерный антигенный рецептор, лейкозы, солидные злокачественные новообразования

Для цитирования: Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Ефимова М.М., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Киселевский М.В., Манасова З.Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):84–95.

The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors

A.V. Ershov^{1,2}, G.V. Demyanov¹, D.A. Nasrullaeva¹, E.R. Radkevich¹, V.T. Dolgikh², N.V. Sidorova³, T.T. Valiev³,
M.M. Efimova³, E.B. Machneva^{3,4}, K.I. Kirgizov³, M.V. Kiselevsky³, Z.Sh. Manasova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ²V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

⁴Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 119571, Russia

CAR-T cell therapy with the use of cytotoxic lymphocytes with chimeric antigen receptors occupies an important place among modern approaches to the cancer treatment. This therapy has established itself as an effective method of the treatment of CD19⁺ acute lymphoblastic leukemia. Nevertheless, the recurrences of the illness are not uncommon; the treatment of solid tumors with genetically engineered lymphocytes shows modest results and it is accompanied by the high toxicity. One thing, however, is certain: CAR-T cell therapy has great potential in the treatment of cancer and further improving of the structure and functions of genetically engineered lymphocytes with chimeric T cell receptors help greatly increase the efficiency of antitumor treatment.

The review includes the current data on the structure of chimeric lymphocytes of different generations and the trends in improving CAR-T cell therapy. It includes also the fundamental platform for formation of ideology of use CAR-T cells for the treatment of solid malignant tumors.

Key words: CAR-T cell therapy, chimeric lymphocytes, chimeric antigen receptor, leukemia, solid malignant tumors

For citation: Ershov A.V., Demyanov G.V., Nasrullaeva D.A., Radkevich E.R., Dolgikh V.T., Sidorova N.V., Valiev T.T., Efimova M.M., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kiselevsky M.V., Manasova Z.Sh. The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):84–95.

Информация об авторах

А.В. Ершов: д.м.н., профессор кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, старший научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, e-mail: salavatprof@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, SPIN-код: 2059-3248
Г.В. Демьянов: студент 4-го курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: gleb.demyanov.2017@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1584-4604>
Д.А. Насруллаева: студентка 4-го курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: diana.nasrullaeva.00@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1241-0675>
Е.Р. Радкевич: студентка 4-го курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: lizysha99@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0206-0114>
В.Т. Долгих: д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>, SPIN-код: 2052-1445
Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>, SPIN-код: 7729-5713
Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610
М.М. Ефимова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kivi123987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>
Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644
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>, SPIN-код: 3803-6370
М.В. Киселевский: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>, SPIN-код: 8687-2387
З.Ш. Манасова: к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: zmanasova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>, SPIN-код: 2251-6634

Information about the authors

A.V. Ershov: Dr. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathophysiology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Senior Researcher V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology at Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, e-mail: salavatprof@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, SPIN-code: 2059-3248
G.V. Demyanov: 4th year student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: gleb.demyanov.2017@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1584-4604>
D.A. Nasrullaeva: 4th year student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: diana.nasrullaeva.00@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1241-0675>
E.R. Radkevich: 4th year student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lizysha99@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0206-0114>
V.T. Dolgikh: Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology at Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>, SPIN-code: 2052-1445
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>, SPIN-code: 7729-5713
T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610
M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kivi123987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>
E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644
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>, SPIN-code: 3803-6370
M.V. Kiselevsky: 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, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>, SPIN-code: 8687-2387
Z.Sh. Manasova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathophysiology at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zmanasova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>, SPIN-code: 2251-6634

Вклад авторов

А.В. Ершов, Г.В. Демьянов, Д.А. Насруллаева, Е.Р. Радкевич, З.Ш. Манасова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме
А.В. Ершов, В.Т. Долгих, Н.В. Сидорова, Т.Т. Валиев, М.М. Ефимова, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов, М.В. Киселевский, З.Ш. Манасова: научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.V. Ershov, G.V. Demyanov, D.A. Nasrullaeva, E.R. Radkevich, Z.Sh. Manasova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume
A.V. Ershov, V.T. Dolgikh, N.V. Sidorova, T.T. Valiev, M.M. Efimova, E.B. Machneva, K.I. Kirgizov, M.V. Kiselevsky, Z.Sh. Manasova: 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

Онкологические заболевания уверенно занимают 2-е место не только в структуре смертности населения планеты, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [1], но и в структуре все чаще применяемого показателя лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life years; DALY). По данным Всемирной организации здравоохранения, DALY от онкозаболеваний в 2017 г. оценено в 233,5 млн лет [2]. Увеличение общей заболеваемости новообразованиями свидетельствует о том, что применяемые традиционно методы лечения опухолей — лучевая терапия, хирургическое лечение и даже химиотерапия (ХТ) — являются недостаточно эффективными, поскольку, например, было признано, что ХТ приближается к пределу в способности воздействовать на онкологические заболевания [3]. Будущее в этой отрасли медицины принадлежит иммунотерапии, важнейшим направлением которой на данный момент является CAR-T-клеточная терапия с использованием особых химерных лимфоцитов.

Наиболее эффективной CAR-T-клеточная терапия оказалась в лечении гемобластозов: В-линейного острого лимфобластного лейкоза, лимфомы Ходжкина, а также В-клеточных лимфом, хронического лимфолейкоза и миеломной болезни [4, 5]. Солидные опухоли, к сожалению, проявили куда более выраженную устойчивость к применению химерных лимфоцитов [6]. Однако совершенствование CAR-T-клеточной терапии не стоит на месте. Так, новейшие разработки в данной области сегодня проводятся в основном в США [7]. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило первые препараты для CAR-T-клеточной терапии:

1. Тисагенлектисел (Kymriah®), используемый для лечения пациентов в возрасте до 25 лет с рецидивирующими или рефрактерными формами В-линейного острого лимфобластного лейкоза и для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

2. Аксикабтаген силотисел (Yescarta®), используемый для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами диффузной В-крупноклеточной лимфомы [8].

По общему же числу проводимых клинических испытаний 1-е место в мире занимает Китай. В России проходит всего лишь 1 клиническое исследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [9, 10].

Основой CAR-T-клеточной терапии является получение опухоль-специфичных цитотоксических химерных Т-лимфоцитов, которые создаются благодаря введению в лимфоцит трансгена, кодирующего химерный антигенный рецептор (Chimeric antigen receptor, CAR). Обычный цитотоксический Т-лимфоцит обладает Т-клеточным рецептором (T-cell

receptor, TCR), способным распознавать только те антигены, детерминанты которых находятся в соединении с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса I (Major histocompatibility complex class I, MHC I) на поверхности узнаваемых клеток. В силу того, что антиген, прежде чем соединиться с главным комплексом гистосовместимости, подвергается процессингу, цитотоксические лимфоциты узнают не только наружные, но и внутренние антигены (это очень важное преимущество Т-клеточных рецепторов). Антитела в отличие от TCR для распознавания опухолевой мишени не требуют процессинга антигена и его связывания с MHC I, но различают только те молекулы, которые находятся на поверхности клеток [11]. В связи с тем, что Т-клеточные рецепторы и антитела относятся к одному суперсемейству иммуноглобулинов, они очень похожи по своему строению. На основании этого ученые объединили антигенсвязывающий вариационный фрагмент антитела и константную часть Т-клеточного рецептора. Получился химерный рецептор, способный распознавать антигены на поверхности опухолевых клеток независимо от соединения эпитопа с MHC I. При этом все внутриклеточные сигнальные пути, характерные для Т-лимфоцитов, такой рецептор точно так же, как и TCR, способен активировать [1].

Строение химерных рецепторов CAR-T-лимфоцитов различных поколений

Строение химерного антигенного рецептора довольно сложно. Молекула CAR имеет 3 части; при этом каждая из них выполняет свои специфические функции.

I. Эктодомен (внеклеточная часть) состоит из 2 участков:

а) таргетный домен, представленный одноцепочечным вариационным фрагментом антитела (Single-chain variable fragment, scFv), состоящим из VH-домена и VL-домена; поэтому функция таргетного домена заключается в узнавании опухолевого антигена, специфичности связывания с ним;

б) шарнирная область, объединяющая таргетный и трансмембранный домены (ТМД) и придающая рецептору подвижность; идентификация опухолевой мишени с помощью шарнирной области происходит быстрее [1, 7].

II. ТМД — с его помощью рецептор прикрепляется к клеточной мембране лимфоцита.

III. Эндодомен (внутриклеточная сигнальная часть) представлен 2 элементами:

а) ζ-цепь (дзета-цепь) CD3 (CD3ζ) — присутствует у химерных лимфоцитов всех поколений, отвечает за активацию CD8⁺ Т-лимфоцитов, их пролиферацию и синтез перфоринов и гранзимов, участвующих в уничтожении опухолевых клеток;

б) ко-стимулирующий домен — создает повторный сигнал и таким образом дополнительно активирует химерные лимфоциты [1, 7].

К настоящему времени известны 4 поколения CAR-T-лимфоцитов, которые изучаются в доклинических и текущих клинических исследованиях. Разделение химерных лимфоцитов на поколения определяется составом внутриклеточных сигнальных доменов, включенных в молекулу химерного рецептора. У CAR-T-клеток 1-го поколения в качестве эндо-домена CAR используется только CD3 ζ [1]. Химерные лимфоциты 2-го поколения включают в дополнение к CD3 ζ 1 ко-стимулирующий домен таких иммунных рецепторов, как CD28, 4-1BB (CD137), CD27 или OX40 [12]. Третье поколение CAR-T-лимфоцитов в составе химерного рецептора содержит CD3 ζ и 2 ко-стимулирующих домена, например от рецепторов CD28 и 4-1BB [13]. Также химерные лимфоциты могут быть модифицированы путем введения дополнительных генов, в том числе кодирующих цитокины (например, IL-12 и IL-15) или ко-стимулирующие лиганды (например, 4-1BBL), – 4-е поколение CAR-T-клеток [14] (рис. 1).

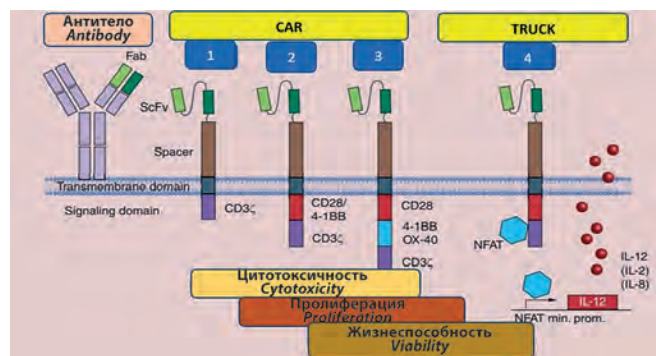


Рис. 1. Структура химерных рецепторов CAR-T-лимфоцитов 1–4-го поколения (адаптировано из [15])

Fig. 1. The structure of chimeric receptors CAR-T lymphocytes of 1–4 generations (adapted from [15])

За годы исследования химерных рецепторов сильнее всего эволюционировали именно их внутриклеточные сигнальные домены. На их модификации сосредоточено большинство попыток усилить противоопухолевый эффект CAR-T-клеточной терапии. CAR-T-клетки 1-го поколения, чьи химерные рецепторы содержали лишь внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ , быстро сменили химерные лимфоциты 2-го поколения, содержащие, кроме CD3 ζ , ко-стимулирующий домен: чаще всего это внутриклеточный домен CD28 [16]. Однако было показано, что в зависимости от антигена использование CD28-сигнального домена может вызывать явление, известное как истощение лимфоцитов. Истощение происходит во время экспансии клеток в культуре и выражается в снижении их пролиферативной активности и снижении экспрессии цитокинов. Истощенные клетки после адоптивного переноса демонстрируют сниженную противоопухолевую активность. На молекулярном уровне при этом обнаруживается, что химерные рецепторы не распределены равномерно

по поверхности клетки, а кластеризуются в нескольких местах [17, 18]. При замене в сигнальном домене CD28-последовательностей на последовательности CD8 и 4-1BB образования кластеров не наблюдается, и истощения клеток не происходит [19–21]. Кроме CD28, в качестве ко-стимулирующего домена могут использоваться внутриклеточные домены 4-1BB, OX40, CD27 [22]. CAR-T-клетки 3-го поколения содержат по 2 ко-стимулирующих домена. К 4-му поколению химерных лимфоцитов относят системы экспрессии, которые кроме собственно химерного рецептора экспрессируют дополнительные молекулы, усиливающие противоопухолевую активность.

Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии

1. Изменения в производстве химерных лимфоцитов

1. Источниками для получения химерных лимфоцитов в большинстве случаев являются Т-клетки периферической крови самих пациентов. Однако при аферезе врачи сталкиваются с определенной проблемой: у больных с Т-клеточными злокачественными новообразованиями наблюдается дефицит Т-лимфоцитов вследствие проведенной или проводимой ХТ [23, 24]. Поэтому все большее значение приобретает аллогенная трансплантация CAR-T-клеток (аферез лейкоцитов производят у подходящего по гистосовместимости донора). В таком случае пациент должен ждать, пока появится подходящий донор, а времени у него очень мало. Спасением в данном случае являются так называемые универсальные CAR-T-клетки (U-CAR-T cells), приготовленные из лейкоцитов любого здорового донора [18, 25, 26].

Но как же тогда избежать реакции отторжения, которая неминуемо последует за введением подобных клеток? Традиционно для этого применяют ХТ [1]; также недавно были выделены особые подтипы Т-клеток, способные избегать иммунного ответа со стороны хозяина, причем механизм подобного ускользания пока еще неизвестен. К таким подтипам относятся Т-лимфоциты, экспрессирующие EBV-специфичный Т-клеточный рецептор (Epstein–Barr virus-specific T cell receptor), и $\gamma\delta$ -Т-клетки. При этом противоопухолевая активность данных химерных лимфоцитов не снижается [27]. Однако персистенция любых алло-CAR-T-клеток будет менее продолжительной, чем у ауто-CAR-T-клеток, в связи с экспрессией большего количества эпитопов белков, ответственных за отторжение. Поэтому существуют методы редактирования генома (с помощью цинк-пальцевых нуклеаз (Zinc finger nuclease, ZFN), системы TALEN (Transcription activator-like effector nuclease), системы CRISPR/CAS9), позволяющие устранять из ДНК химерных лимфоцитов гены подобных эпитопов [18].

2. Иммунная система пациента, столкнувшись с химерными лимфоцитами, вырабатывает особые анти-CAR-антитела. Антитела специфичны, как правило, к антигенным детерминантам scFv мыши

в составе химерного рецептора [28]. В таких условиях CAR-T-клеточная терапия становится неэффективной, поэтому сегодня химерные рецепторы стараются гуманизировать, применяя переменные фрагменты антител человеческого организма. Такая гуманизированная CAR-T-клеточная терапия (Humanized CAR-T cell therapy) уже показала очень обнадеживающие результаты: скорость развития ответа по сравнению с обычной CAR-T-клеточной терапией примерно та же, однако персистенция значительно длительнее и, соответственно, противоопухолевый эффект длительнее и более выражен [29].

II. Модификация эктодомена

1. CAR-T-клеточная терапия с использованием биотинилированных антител (AT-CARs). Существует особый белок, вырабатываемый бактериями *Streptomyces avidinii*, – стрептавидин. Этот белок обладает высоким сродством к биотину (имеет 4 сайта связывания с ним). При этом образующийся комплекс стрептавидин-биотин очень устойчив, в том числе к воздействию протеолитических ферментов, что объясняет использование стрептавидина в современных методах визуализации биомолекул. Однако этим применение стрептавидина не ограничивается. Созданы новые химерные рецепторы, внеклеточная часть которых дополнена особым биотин-связывающим доменом – мономерным стрептавидином 2 (mSA2) [30]. Опухолевые клетки при этом покрывают биотинилированными антителами. В результате взаимодействия стрептавидина и биотина аффинность между опухолевыми антигенами и химерными рецепторами увеличивается [31].

2. Изменение шарнирной области. Шарнирная область внеклеточной части химерного рецептора представляет собой Fc-фрагмент иммуноглобулина. Fc-фрагмент состоит из 2 константных доменов – CH2 и CH3. В норме этот фрагмент опосредует реакцию антиген–антитело, в последующем способствуя элиминации антител. Однако доказано, что эффективность CAR-T-клеточной терапии значительно страдает из-за наличия в химерных рецепторах Fc-фрагмента. Происходит это от того, что иммунные клетки хозяина связываются с химерными лимфоцитами именно через Fc-фрагмент (появляется Fc-FcγR-взаимодействие), что приводит к усилению тонических сигналов со стороны организма и дальнейшему апоптозу CAR-T-клеток [32]. Но оказывается, что не весь Fc-фрагмент участвует в данном взаимодействии, а лишь его часть – CH2-домен. Поэтому варианты решения проблемы могут быть следующими:

- удалить (knock out) CH2-домен из Fc-фрагмента уже готовых химерных рецепторов;
- изначально не включать CH2-домен в состав химерных рецепторов;
- использовать Fc-фрагмент не от IgG1 (как это делается сегодня), а от IgG2; Fc-фрагмент IgG2 имеет низкое сродство к FcγR.

Что касается тактики удаления всей шарнирной области, то это нецелесообразно, поскольку шарнирная область не только придает химерному рецептору подвижность, но и ускоряет идентификацию опухолевой мишени [7].

III. Модификация трансмембранного домена

Поскольку ТМД связывает внеклеточную и внутриклеточную части химерного рецептора, то изменение его длины или структуры может в значительной степени повлиять на передачу сигнала внутрь лейкоцита. Так, например, ТМД способен замедлить пролиферацию CAR-T-клеток с сохранением их цитотоксической активности. Сдерживание темпов пролиферации лимфоцитов поможет успешнее бороться с цитокиновым штормом, так как организм пациента в данных условиях успевает адаптироваться к постепенно увеличивающемуся уровню провоспалительных цитокинов [33]. Сегодня наиболее часто используются ТМД CD8 и ТМД 4-1BB. Химерные рецепторы с данными ТМД показывают одинаковую умеренную противоопухолевую активность. Однако CAR-T-клетки с ТМД ICOS (Inducible T-cell CO-stimulator) или с ТМД семейства TNFRs (Tumor necrosis factor receptors) – например TNFRs19 – демонстрируют куда более высокую противоопухолевую активность и персистенцию [18].

IV. Модификация эндодомена у химерных рецепторов CAR-T-лимфоцитов 3-го поколения

Как уже было отмечено, 3-е поколение CAR-T-клеток имеет 2 ко-стимулирующих домена в составе химерного рецептора. Сегодня они представлены сочетанием CD28 и 4-1BB [1, 13]. Однако комбинация других ко-стимулирующих доменов была бы более эффективна. Так, например, объединяют ICOS и 4-1 BB, CD28 и TLR2 (Toll-like receptor), 4-1BB и OX40 (рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRs)) [34]. К сожалению, недостатки, характерные для химерных рецепторов CAR-T-клеток 3-го поколения, присущи и этим комбинациям – все так же вероятность развития синдрома цитокинового шторма выше, все так же количество особых сигналов со стороны организма, ведущих к истощению CAR-T-клеточной популяции, увеличено.

V. Особенности химерных лимфоцитов 4-го поколения

1. CAR-T-клетки, «вооруженные биспецифическим активатором Т-клеток» (BiTE-armed CAR-T cells). Существуют молекулы, которые состоят из 2 одноцепочечных переменных фрагментов (scFv) моноклональных антител. Поскольку в таких молекулах 2 связывающих участка, их назвали биспецифическими моноклональными антителами (Bispecific monoclonal antibodies, BsMAb). Один их связывающий участок специфичен к опухоли-ассоциированному антигену (Tumor-associated antigen, TAA); другой участок – к цепи CD3ζ, имеющейся в составе Т-клеточных рецепторов. Так, например, для лечения В-линейного острого лимфобластного лейко-

за применяется препарат блинатумомаб, который специфичен к антигену CD19, экспрессируемому на поверхности всех В-лимфоцитов, в том числе опухолевых [28]. Таким образом, блинатумомаб соединяет CD3 в составе Т-клеточного рецептора и CD19 на поверхности В-клеток. Это приводит к «рекрутированию» обычных Т-клеток организма пациента: увеличивается экспрессия молекул клеточной адгезии на их поверхности; Т-лимфоциты начинают интенсивно пролиферировать и вырабатывать цитолитические белки и провоспалительные цитокины. В результате происходит ликвидация (лизис) CD19⁺-клеток. Блинатумомаб и молекулы, функционирующие подобно ему, были названы биспецифическими активаторами Т-клеток (Bispecific T cell engager, BiTE) [28].

Долгое время блинатумомаб считался альтернативой CAR-T-клеточной терапии в лечении гемобластозов. Однако сегодня клеточная терапия считается более эффективной, поскольку персистенция CAR-T-клеток продолжительна и устойчива, а период полувыведения блинатумомаба очень короткий и составляет всего 2 ч [35]. Помимо этого, при лечении блинатумомабом необходима еще и инфузия аутологичных лимфоцитов, если уровень иммунных клеток в организме недостаточен для лизиса опухоли [28]. Большим недостатком блинатумомаба является тот факт, что он способен рекрутировать вместе с эффекторными Т-клетками хозяина еще и Т-регуляторные лимфоциты (Treg), которые обладают иммуносупрессивным действием за счет выделения IL-10 и TGF- β (Transforming growth factor beta) [36]. Поэтому перед курсом лечения блинатумомабом в некоторых случаях, наоборот, необходимо проведение деплеции Т-клеток пациента с помощью ХТ с использованием циклофосфида и флударабина [28].

Возможна комбинированная терапия CAR-T-лимфоцитами и блинатумомабом, но по-настоящему важным открытием стало изобретение химерных лимфоцитов с биспецифическим активатором Т-клеток (BiTE-armed CAR-T cells). Генетическая последовательность BiTE попросту транслируется в цитотоксический лимфоцит вместе с генетической последовательностью химерного рецептора. Когда биспецифический активатор секретируется во внеклеточную среду и связывается с опухолевым антигеном, он рекрутирует не только обычные иммунные клетки хозяина, но и введенные CAR-T-клетки. Химерные лимфоциты получают дополнительный сигнал активации — инфильтрация опухоли CAR-T-клетками происходит быстрее и полнее [18]. Привлеченные биспецифическим активатором иммунные клетки пациента также увеличивают противоопухолевую эффективность терапии. Химерные лимфоциты с биспецифическим активатором зарекомендовали себя как действенное средство для лечения нейробластомы, экспрессирующей антиген *EGFR/III* (Epidermal growth factor receptor III) [37]. Однако терапия подобными химерными лимфоцита-

ми демонстрирует, к сожалению, довольно высокую вероятность развития таких побочных эффектов, как синдром цитокинового шторма и неврологические нарушения (например, CAR-T-клеточно-опосредованный энцефалопатический синдром) [38].

2. «Цитокин-вооруженные» CAR-T-клетки (Cytokine-armed CAR-T cells). CAR-T-клетки, секретирующие особые молекулы, которые изменяют микроокружение опухоли (Tumor microenvironment, TME), относятся к химерным лимфоцитам 4-го поколения. В результате действия секретируемых веществ опухолевое микроокружение теряет способность снижать цитотоксическую и пролиферативную активность CAR-T-лимфоцитов. Наиболее часто в настоящее время используются провоспалительные цитокины: IL-15, IL-7, IL-12 (особенно IL-15) [39]. Генетическая последовательность данных веществ добавляется к последовательности химерного рецептора и транслируется в цитотоксический лимфоцит. Когда же химерные клетки в организме пациента активируются, происходит транскрипция и затем трансляция нуклеотидной последовательности интерлейкина. Интерлейкину остается лишь секретироваться во внеклеточную среду [18]. Следует учитывать, что концентрация и, соответственно, эффективность цитокинов зависит от распределения CAR-T-лимфоцитов в организме, их числа и уровня активации. Под воздействием цитокинов:

а) происходит более длительная стимуляция CAR-T-клеток с поддержанием и усилением их противоопухолевой активности;

б) осуществляется индукция образования Т-клеток памяти, благодаря чему персистенция химерных лимфоцитов увеличивается;

в) реактивируется иммунная система хозяина [39].

3. «Агонист-вооруженные» CAR-T-клетки (Agonist-armed CAR-T cells). В составе внутриклеточной части большинства химерных рецепторов присутствует один или несколько (если это химерные лимфоциты 3-го поколения) ко-стимулирующих доменов, создающих повторный сигнал и таким образом дополнительно усиливающих противоопухолевую деятельность CAR-T-лимфоцитов [1]. Однако для активации ко-стимулирующего домена необходима строго определенная молекула — его лиганд. В настоящее время чаще всего применяется 4-1BBL, т. е. лиганд для ко-стимулирующего домена 4-1BB. Так же, как и в случае с цитокинами, нуклеотидная последовательность лиганда может быть присоединена к последовательности химерного рецептора, и в дальнейшем CAR-T-лимфоциты будут выделять его, активируя сами себя (аутокринная регуляция) или же активируя рядом расположенные химерные клетки (паракринная регуляция). Помимо этого, существует метод введения лиганда в организм пациента незадолго перед началом CAR-T-клеточной терапии [40]. В результате действия лиганда и возбуждения ко-стимулирующего домена происходит

активация химерных лимфоцитов, увеличивается пролиферация CAR-T-клеток.

4. Ингибиторы контрольных точек. На поверхности Т-лимфоцитов находятся особые рецепторы — так называемые иммунные контрольные точки. Они представлены молекулами PD-1, LAG3, TIM3, CTLA-4 и др. [28]. Наиболее изученной контрольной точкой является PD-1. Стимуляция контрольных точек приводит не только к ингибированию противоопухолевой активности химерных лимфоцитов, но и к их апоптозу и дальнейшему истощению CAR-T-клеточной популяции [18]. В свою очередь, микроокружению опухоли выгодно активировать контрольные точки — для этого ТМЕ выделяет особые лиганды (например, PD-L1 и PD-L2). Усилить цитотоксический эффект в данном случае можно 2 способами — либо заблокировать рецептор, либо связать лиганд к этому рецептору (но в любом случае контрольная точка ингибируется). Чаще всего для этой цели используются моноклональные антитела (mAb) — например, mAb против PD-1/PD-L1 представлены ниволумабом и пембролизумабом [28]. Моноклональные антитела вводят в дополнение к CAR-T-клеточной терапии, хотя существуют и секретируемые самими химерными лимфоцитами PD-1-блокаторы [41]. Интересно то, что выделяемые CAR-T-клетками анти-PD-L1-антитела по неясным пока причинам способствуют инфильтрации опухоли естественными киллерами. NK-клетки при этом проявляют цитотоксичность и секретируют интерферон- γ , стимулирующий CD8⁺ Т-лимфоциты пациента. Таким образом, противоопухолевая эффективность CAR-T-клеточной терапии значительно возрастает [6].

Секретируемые агонисты ко-стимуляторных доменов и ингибиторы контрольных точек, в отличие от цитокинов, направлены на специфический рецептор. Поэтому вероятность неконтролируемых воспалительных побочных эффектов (например, синдрома цитокинового шторма) снижается. Однако и невосприимчивость организма к такого вида веществам остается достаточно высокой [42].

Также для устранения ингибирующего действия PD-1 применяются методы редактирования генома (например, CRISPR/CAS9). Ген, кодирующий PD-1, либо блокируется, либо вырезается из ДНК химерных лимфоцитов. Помимо этого, применяется метод нарушения N-гликозилирования молекулы PD-1, что приводит к снижению экспрессии данной контрольной точки на поверхности CAR-T-лимфоцитов [43]. Казалось бы, должно произойти усиление их цитотоксической активности. Но возникает парадокс: полное устранение эффекта PD-1 не только приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и нарушению их дифференцировки, но и препятствует превращению лейкоцитов в клетки памяти [44]. Во избежание данных последствий очень важно лишь частично подавлять сигнальный путь PD-1 [45]. Поэтому полное блокирование гена *PD-1* или вовсе его иссечение является нецелесообразным.

5. Химерные лимфоциты с хемокиновыми рецепторами (CXCRs). Те опухолевые клетки, которые экспрессируют лиганды к хемокиновым рецепторам, быстрее и эффективнее привлекают к себе лейкоциты [6, 46]. Так, например, на поверхности клеток гепатоцеллюлярной карциномы содержатся лиганды к CXCR2. Однако Т-лимфоциты не имеют хемокиновых рецепторов, поэтому приходится дополнять генетическую последовательность химерного рецептора генетической последовательностью хемокинового рецептора. В результате эффективность CAR-T-клеточной терапии против гепатоцеллюлярной карциномы увеличивается [47]. Для опухолевых клеток острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, множественной миеломы характерен лиганд к CXCR4 [48]. Создать химерные лимфоциты с рецептором CXCR4 возможно, но гарантировать, что лиганда к данному хемокиновому рецептору нет на здоровых клетках (стволовых клетках костного мозга, клетках периферических органов лимфопоеза) пока нельзя, и, значит, применять подобные химерные лимфоциты потенциально опасно [18].

6. Химерные лимфоциты с «переключающимися» рецепторами (Switch receptors). Для того, чтобы управлять побочными эффектами CAR-T-клеточной терапии, необходимо сначала научиться работать с самими химерными лимфоцитами. Большим достижением в этом направлении стало изобретение «переключающихся» рецепторов [49]. Данные рецепторы представляют собой соединение активирующей лейкоциты части и их ингибирующей. Наиболее часто сегодня встречаются PD-1/CD28-рецепторы, где PD-1 — ингибирует, а CD28 — активирует CAR-T-лимфоциты. В зависимости от того, какой эффект необходим на данный момент, стимулируют ту или иную часть рецептора, вводя в организм пациента определенные лиганды (т. е. переключают рецептор с одной функции на противоположную). Помимо PD-1/CD28-рецептора существуют и интерлейкиновые Switch-рецепторы, где IL-4 ингибирует, а IL-7 или IL-21 активируют CAR-T-лимфоциты [50]. Данный метод демонстрирует многообещающую эффективность против микроокружения опухоли, однако требует еще многих и многих клинических исследований, а также дальнейшего изучения механизмов ТМЕ [18].

VI. Повышение безопасности CAR-T-клеточной терапии

1. Суицидальные гены. Помимо повышения эффективности CAR-T-клеточной терапии, необходимо помнить и о ее безопасности. Теоретически «переключающиеся» рецепторы на химерных лимфоцитах способны обеспечить безопасность при условии стимуляции сигнального пути PD-1 [49]. Однако более надежным методом является интеграция в геном CAR-T-клеток суицидальных генов (например, ген системы Caspase-9 или ген тимидинкиназы герпес-вируса человека типа 1 (*HSV1-TK*)) [51–53]. При необходимости суицидальные гены можно будет

активировать, и те вещества, которые при этом начнет синтезировать клетка, запустят ее апоптоз [54, 55].

2. Химерные лимфоциты, дополненные HIF1 α -фактором. Клетки солидных опухолей, интенсивно делясь, находятся в состоянии постоянной гипоксии, поскольку ангиогенез не успевает за их пролиферацией. Этот давно известный факт был использован учеными для повышения безопасности CAR-T-клеточной терапии. Так, в структуру CAR-T-клеток добавляют активируемую гипоксией субъединицу HIF1 α -фактора (Hypoxia-inducible factor 1-alpha), от которого зависит экспрессия химерного рецептора [6]. Данный рецептор у таких клеток появляется только в случае гипоксии, т. е. когда химерные лимфоциты уже проинфильтрировали опухоль [56]. Здоровым тканям, нормально обеспеченным кислородом, нечего бояться on-target/off-tumor-эффекта.

Перспективы применения CAR-T-клеток в лечении солидных опухолей

Лечение поздних стадий солидных опухолей является одной из нерешенных проблем современной онкологии. Стандартные методы консервативного лечения, включая химиолучевую терапию, показали ограниченную эффективность. Одной из перспективных стратегий в клинической онкологии являются методы иммунотерапии на основе клеточных технологий. Наибольший интерес представляют генетически модифицированные лимфоциты с химерным T-клеточным рецептором, полученные с использованием методов биоинженерии.

Ряд экспериментальных исследований и клинические испытания, проведенные пока в небольшом количестве, свидетельствуют о перспективности применения анти-HER2-CAR-T-клеток и анти-HER2-CAR-NK-клеток для лечения пациентов с HER2⁺-новообразованиями (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2), такими как рак молочной железы, рак желудка, глиобластома, рак яичников и остеосаркома. Поскольку противоопухолевой цитотоксической активностью обладают не только T-лимфоциты, но и NK-клетки, была разработана методология получения анти-HER2-CAR-T-NK-клеток, позволяющая использовать потенциал активированных эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета [6].

Основная проблема применения CAR-T-клеток в лечении солидных опухолей заключается в том, что, в отличие от онкогематологических заболеваний, у солидных новообразований сложно обнаружить идеальную антиген-мишень. При онкогематологических заболеваниях опухолевые клетки обычно экспрессируют дифференцировочные маркеры, в то время как солидные опухоли, как правило, не экспрессируют опухолеспецифических антигенов [57, 58]. При отсутствии же специфичности опухолевого антигена значительно увеличивается токсичность

CAR-T-клеточной терапии, связанная с развитием on-target/off-tumor-эффекта.

Помимо гетерогенности опухолевых антигенов, значительным препятствием на пути к эффективности CAR-T-клеточной терапии солидных опухолей является сложность доставки к ним химерных лимфоцитов [59]. Образование фиброзного матрикса, снижение секреции сосудистых факторов и экспрессии хемокинов, необходимых для миграции CAR-T-клеток в солидных опухолях, – эти механизмы препятствуют доставке химерных лимфоцитов к опухоли [60]. Было высказано предположение, что региональное введение CAR-T-клеток более эффективно, чем их системное введение. Так, в отдельных исследованиях внутримозговое введение химерных лимфоцитов было безопасным и показало приемлемый противоопухолевый эффект при глиобластоме [61], а интраплевральное введение CAR-T-клеток оказалось более эффективным, чем их системное введение в доклинических исследованиях при опухолевом поражении плевры [62]. Более глубокое понимание процессов, которые улучшают или нарушают доставку химерных лимфоцитов к опухоли, сделает возможным увеличение эффективности CAR-T-клеточной терапии за счет дополнительных генетических вариаций CAR-T-клеток, использования химерных лимфоцитов в сочетании с онколитическими вирусами или же за счет других, не менее перспективных подходов [63, 64].

Еще одной важной проблемой для эффективного воздействия на солидные опухоли с помощью CAR-T-клеточной терапии является иммуносупрессивная опухолевая среда. В отличие от многих гематологических злокачественных новообразований, в которых отсутствуют локальные пути подавления иммунитета, солидные опухоли могут быть значительно инфильтрированы различными типами клеток, поддерживающими рост опухоли, ангиогенез и метастазирование [65]. Регуляторные T-клетки, миелоидные супрессорные клетки и опухолевые макрофаги являются наиболее заметными типами иммуносупрессорных клеток в микроокружении опухоли, которые ограничивают эффекты химерных лимфоцитов [66]. Использование супрессорных антител в сочетании с генно-инженерными технологиями, направленными на истощение регуляторных T-клеток, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения, приводит к повышению эффективности CAR-T-клеточной терапии на животных моделях [67, 68].

Несмотря на большое количество проблем, возникающих при лечении солидных опухолей, число перспективных современных методов клеточной инженерии и комбинированной терапии, которые можно исследовать в клинике, в настоящее время очень велико, а механизмы противоопухолевого действия CAR-T-клеток весьма перспективны (рис. 2).

Об этом свидетельствует большое число проводимых сейчас во всем мире исследований по

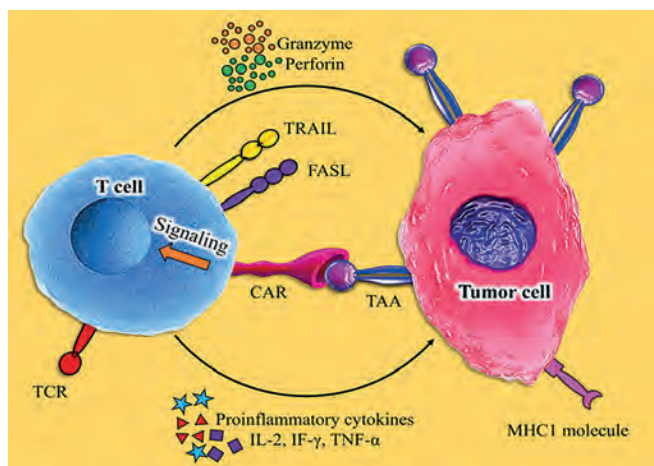


Рис. 2. Противоопухолевые эффекты CAR-T-клеток (адаптировано из [57])

Fig. 2. Antitumor effects of CAR-T cells (adapted from [57])

CAR-T-клеточной терапии солидных опухолей, акцентированных на поиске разнообразных поверхностных опухолевых маркеров (таблица).

Заключение

В заключение следует отметить, что CAR-T-клеточная терапия сегодня сталкивается со множеством проблем как при лечении гемобластозов или солидных опухолей, так и при получении химерных лимфоцитов. Именно эти препятствия являются стимулом для развития данной терапии, служат ориентиром для новых разработок ученых по всему миру. Современные тенденции в модификации CAR-T-клеток не ограничиваются одним только изменением структуры химерного рецептора, но и включают использование большого спектра веществ, выделяемых химерными лимфоцитами, дополнение иммунных клеток особыми мембранными рецепторами и многое другое. Новейшие тенденции по увеличению эффективности и повышению безопасности химерных лимфоцитов должны вывести CAR-T-клеточную терапию на более значимый уровень доверия в медицинском сообществе, определив ее как современное и результативное направление лечения больных онкологическими заболеваниями.

Целевые антигены, исследуемые в настоящее время в CAR-T-клеточной терапии солидных опухолей (адаптировано из [57])
Targeted antigens in clinical trials in solid tumor CAR-T cell therapy (adapted from [57])

Антиген* Antigen*	Локализация/происхождение опухоли Cancer	Фаза исследования Phase	ID исследования ID
Рецептор эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor)	Легкие, печень, желудок Lung, liver, stomach	Фаза 1/2 Phase 1/2	NCT03179007, NCT03525782
HER2	Опухоль центральной нервной системы, глиома у детей Central nervous system tumor, pediatric glioma	Фаза 1 Phase 1	NCT03500991
EGFR806	Опухоль центральной нервной системы, глиома у детей Central nervous system tumor, pediatric glioma	Фаза 1 Phase 1	NCT03179012
Мезотелин Mesothelin	Яичники, шейка матки, поджелудочная железа, легкие Ovarian, cervical, pancreatic, lung	Фаза 1/2 Phase 1/2	NCT01583686
Антиген стволовых клеток простаты PSCA (prostate stem cell antigen)	Легкие Lung	Фаза 1 Phase 1	NCT03198052
Муцин 1, мембранный белок, протеогликан из группы муцинов MUC1 (mucin 1)	Распространенные солидные опухоли, легкие Advanced solid tumors, lung	Фаза 1/2 Phase 1/2	NCT03179007, NCT03525782
Клаудин 18.2 Claudin 18.2	Распространенные солидные опухоли Advanced solid tumors	Фаза 1 Phase 1	NCT03874897
Молекула адгезии эпителиальных клеток EpCAM (epithelial cell adhesion molecule)	Толстая кишка, поджелудочная железа, простата, желудок, печень Colon, pancreatic, prostate, gastric, liver	Фаза 1/2 Phase 1/2	NCT03013
GD2	Головной мозг Brain	Фаза 1 Phase 1	NCT04099797
Рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 2 VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor 2)	Меланома, головной мозг Melanoma, brain	Фаза 1 Phase 1	NCT01218867
Альфа-фетопроtein AFP (alpha-fetoprotein)	Гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени Hepatocellular carcinoma, liver cancer	Фаза 1 Phase 1	NCT03349255
Нектин4/FAP Nectin4/FAP	Нектин-4-позитивная злокачественная солидная опухоль Nectin4-positive advanced malignant solid tumor	Фаза 1 Phase 1	NCT03932565
Раково-эмбриональный антиген CEA (carcino embryonic antigen)	Рак легких, толстой кишки, желудка, молочной железы, поджелудочной железы Lung, colorectal, gastric, breast, pancreatic cancer	Фаза 1 Phase 1	NCT02349724
Маркер рака Льюиса Lewis Y	Распространенный рак Advanced cancer	Фаза 1 Phase 1	NCT03851146
Глипикан-3 Glypican-3	Печень Liver	Фаза 1 Phase 1	NCT02932956
EGFRIII	Глиобластома и опухоли головного мозга Glioblastoma and brain tumor	Фаза 1 Phase 1	NCT01454596
IL-13Rα2	Глиобластома Glioblastoma	Фаза 1 Phase 1	NCT02208362
CD171	Нейробластома Neuroblastoma	Фаза 1 Phase 1	NCT02311621
Муцин 16, мембранный белок, протеогликан из группы муцинов MUC16 (mucin 16)	Яичники Ovarian	Фаза 1 Phase 1	NCT02311621
Простатспецифический мембранный антиген PSMA (prostate-specific membrane antigen)	Предстательная железа Prostate	Фаза 1 Phase 1	NCT01140373
AFP	Гепатоцеллюлярная карцинома, печень Hepatocellular carcinoma, liver	Фаза 1 Phase 1	NCT03349255
AXL-тирозинкиназовый рецептор AXL (receptor tyrosine kinase)	Почки Renal	Фаза 1 Phase 1	NCT03393936
CD20	Меланома Melanoma	Фаза 1 Phase 1	NCT03893019
CD80/86	Легкие Lung	Фаза 1 Phase 1	NCT03198052
c-MET	Рак молочной железы, гепатоцеллюлярный рак Breast, hepatocellular	Фаза 1 Phase 1	NCT03060356, NCT03638206
Дельта-лайк 3 лиганд DLL-3 (delta-like 3)	Легкие Lung	Фаза 1 Phase 1	NCT03392064
Рецептор смерти 5 DR5 (death receptor 5)	Гепатома Hepatoma	Фаза 1 Phase 1	NCT03638206
Рецептор 2 эфрина типа A EPHA2 (EPH receptor A2)	Глиома Glioma	Фаза 1 Phase 1	NCT02575261
Рецептор фолиевой кислоты альфа FR-α (folate receptor alpha)	Яичники Ovarian	Фаза 1 Phase 1	NCT00019136
gp100	Меланома Melanoma	Фаза 1 Phase 1	NCT03649529
Гены, ассоциированные с меланомой MAGE-A1/3/4 (melanoma associated gene)	Легкие Lung	Фаза 1 Phase 1	NCT03356808, NCT03352446
Латентный мембранный белок 1 вируса Эпштейна–Барр LMP1 (Epstein–Barr virus latent membrane protein 1)	Нозофарингеальный рак Nasopharyngeal	Фаза 1 Phase 1	NCT02980315

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология 2017;12(1):17–32. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32. [Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T lymphocytes modified to express chimeric antigen receptors. Oncohematology 2017;12(1):17–32. (In Russ.)].
2. Fitzmaurice C., Abate D., Abdulle A.S.M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol 2019;5(12):1749–69. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
3. Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):11–9. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19. [Paina O.V., Semenova E.V., Markova I.V., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019;6(2):11–9. (In Russ.)].
4. Maher J., Wilkie S. CAR mechanics: driving T cells into the MUC of cancer. Cancer Res 2009;69(11):4559–62. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0564.
5. Gan H.K., Burgess A.W., Clayton A.H., Scott A.M. Targeting of a conformationally exposed, tumor-specific epitope of EGFR as a strategy for cancer therapy. Cancer Res 2012;72(12):2924–30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3898.
6. Киселевский М.В., Чикилева И.О., Ситдикова С.М., Власенко Р.Я., Караулов А.В. Перспективы применения генетически модифицированных лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (CAR-T-клеток) для терапии солидных опухолей. Иммунология 2019;40(4):48–55. doi: 10.24411/0206-4952-2019-14006. [Kiselevsky M.V., Chikileva I.O., Sitydikova S.M., Vlasenko R.Ya., Karaulov A.V. Prospectives of application of the genetically modified lymphocytes with chimeric T-cell receptor (CAR-T-cells) for the therapy of solid tumors. Immunologiya 2019;40(4):48–55. (In Russ.)].
7. Штыров Е.М., Зотов Р.А., Лапштаева А.В. CAR-T-клеточная терапия как современный метод лечения онкологических заболеваний. Бюллетень науки и практики 2019;5(5):121–7. doi: 10.33619/2414-2948/42/16. [Shtyrov E., Zotov R., Lapshataeva A. CAR T-cell therapy as a modern method for the treatment of oncological diseases. Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice 2019;5(5):121–7. (In Russ.)].
8. Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Кузьева А.А., Шуваев В.А., Михалева М.А., Мартынкевич И.С., Чечеткин А.В., Бессмельцев С.С. Современные представления о CAR-T-клеточной терапии. Вестник гематологии 2019;15(2):4–13. [Kuvshinov A.Yu., Voloshin S.V., Kuzyaeva A.A., Shuvaev V.A., Mikhaleva M.A., Martynkevich I.S., Chechetkin A.V., Bessmeltsev S.S. Modern representation of CAR T-cell therapy. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2019;15(2):4–13. (In Russ.)].
9. Gill S., Maus M.V., Porter D.L. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. Blood Rev 2015;30(3):157–67. doi: 10.1016/j.blre.2015.10.003.
10. Brentjens R.J., Davila M.L., Riviere I., Park J., Wang X., Cowell L.G., Bartido Sh., Stefanski J., Taylor C., Olszewska M., Borquez-Ojeda O., Qu J., Wsieielewska T., He Q., Bernal Y., Rijo I.V., Hedvat C., Kobos R., Curran K., Vastineher P., Jurcic J., Rosenblatt T., Maslak P., Frattini M., Sadelain M. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med 2013;5(177):177ra38. doi: 10.1126/scitranslmed.3005930.
11. Eshhar Z., Waks T., Gross G., Schindler D.G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90(2):720–4. doi: 10.1073/pnas.90.2.720.
12. Wang J., Jensen M., Lin Y., Chen E., Lindgren C.G., Till B., Raubitschek A., Forman S.J., Qian X., James S., Greenberg P., Riddell S., Press O.W. Optimizing adoptive polyclonal T cell immunotherapy of lymphomas, using a chimeric T cell receptor possessing CD28 and CD137 costimulatory domains. Hum Gene Ther 2007;18(8):712–25. doi: 10.1089/hum.2007.028.
13. Pule M.A., Straathof K.C., Dotti G., Heslop H.E., Rooney C.M., Brenner M.K. A chimeric T cell antigen receptor that augments cytokine release and supports clonal expansion of primary human T cells. Mol Ther 2005;12:933–41. doi: 10.1016/j.jymthe.2005.04.016.
14. Chmielewski M., Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert Opin Biol Ther 2015;15:1145–54. doi: 10.1517/14712598.2015.1046430.
15. Maus M.V., Grupp S.A., Porter D.L., June C.H. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. Blood 2014;123(17):2625–35. doi: 10.1182/blood-2013-11-492231.
16. Gong M.C., Latouche J.B., Krause A., Heston W.D., Bander N.H., Sadelain M. Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. Neoplasia 1999;1(2):123–7. doi: 10.1038/sj.neo.7900018.
17. Lu P., Lu X., Zhang X., Xiong M., Zhang J., Zhou X., Qi F., Yang J., He T. Which is better in CD19 CAR-T treatment of r/r B-ALL, CD28 or 4-1BB.A parallel trial under the same manufacturing process. J Clin Oncol 2018;36:3041. doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3041.
18. Huang R., Li X., He Y., Zhu W., Gao L., Liu Y., Gao L., Wen Q., Zhong J.F., Zhang C., Zhang X. Recent advances in CAR-T cell engineering. J Hematol Oncol 2020;13(1):86. doi: 10.1186/s13045-020-00910-5.
19. Long A.H., Haso W.M., Shern J.F., Wanhainen K.M., Murgai M., Ingaramo M., Smith J.P., Walker A.J., Kohler M.E., Venkateshwara V.R., Kaplan R.N., Patterson G.H., Fry T.J., Orentas R.J., Mackall C.L. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. Nat Med 2015;21:581–90. doi: 10.1038/nm.3838.
20. Gomes-Silva D., Mukherjee M., Srinivasan M., Krenciute G., Dakhova O., Zheng Y., Cabral J.M.S., Rooney C.M., Orange J.S., Brenner M.K., Mamonkin M. Tonic 4-1BB costimulation in chimeric antigen receptors impedes T cell survival and is vector-dependent. Cell Rep 2017;21:17–26. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.015.
21. Quintarelli C., Orlando D., Boffa I., Guercio M., Polito V.A., Petretto A., Lavarello C., Sinibaldi M., Weber G., Bufalo F.D., Giorda E., Scarsella M., Petrini S., Pagliara D., Locatelli F., Angelis B.D., Caruana I. Choice of costimulatory domains and of cytokines determines CAR T-cell activity in neuroblastoma. Oncoimmunology 2018;7(6):e1433518. doi: 10.1080/2162402X.2018.1433518.
22. Kawalekar O.U., O'Connor R.S., Fraietta J.A., Guo L., McGettigan S.H., Posey A.D., Patel P.R., Guedan S., Scholler J., Keith B., Snyder N.W., Blair I.A., Milone M.C., June C.H. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells. Immunity 2016;44:380–90. doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.021.
23. Chen Y., Cheng Y., Suo P., Yan C., Wang Y., Chen Y., Han W., Xu L., Zhang X., Liu K., Chang L., Xiao L., Huang X. Donor-derived CD19-targeted T cell infusion induces minimal residual disease-negative remission in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukaemia with no response to donor lymphocyte infusions after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2017;179(4):598–605. doi: 10.1111/bjh.14923.
24. Cai B., Guo M., Wang Y., Zhang Y., Yang J., Guo Y., Dai H., Yu C., Sun Q., Qiao J., Hu K., Zuo H., Dong Z., Zhang Z., Feng M., Li B., Sun Y., Liu T., Liu Z., Wang Y., Huang Y., Yao B., Han W., Ai H. Co-infusion of haplo-identical CD19-chimeric antigen receptor T cells and stem cells achieved full donor engraftment in refractory acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol 2016;9(1):131. doi: 10.1186/s13045-016-0357-z.
25. Liu J., Zhong J.F., Zhang X., Zhang C. Allogeneic CD19-CAR-T cell infusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in B cell malignancies. J Hematol Oncol 2017;10(1):35. doi: 10.1186/s13045-017-0405-3.
26. Wen S., Niu Z., Xing L., Wang Y., Li H., Kuang N., Luo J., Zhang X., Wang F. CAR-T bridging to Allo-HSCT as a treatment strategy for relapsed adult acute B-lymphoblastic leukemia: a case report. BMC Cancer 2018;18(1):1143. doi: 10.1186/s12885-018-5037-7.
27. Shen R.R., Pham C.D., Wu M., Munson D.J., Aftab B.T. CD19 chimeric antigen receptor (CAR) engineered epstein-barr virus (EBV) specific T cells – an off-the-shelf, allogeneic CAR T-cell immunotherapy platform. Cytotherapy 2019;21:S11. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.03.569.
28. Глуханюк Е.В., Степанов А.В., Попов А.М., Масчан М.А. Механизмы резистентности В-линейного острого лимфобластного лейкоза при применении CD19-направленной иммунотерапии. Онкогематология 2018;13(4):27–36. doi: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-27-36. [Glukhanyuk E.V., Stepanov A.V., Popov A.M., Maschan M.A. CD-19-directed immunotherapy resistance mechanisms of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Oncohematology = Oncohematology 2018;13(4):27–36. (In Russ.)].
29. Hucks G.E., Barrett D., Rheingold S.R., Aplenc R., Teachey D.T., Callahan C., Baniewicz D., White C., Talekar M., Shaw P., Brogdon J.L., Young R., Scholler J., Marcucci K., Chew A., Levine B.L., Frey N., Porter D., Lacey S., Melenhorst J., June C., Grupp S., Maude S. Humanized chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells targeting CD19 induce remissions in children and young adults with relapsed/refractory lymphoblastic leukemia/lymphoma. Cytotherapy 2017;19:59–10. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.02.011.
30. Lohmueller J.J., Ham J.D., Kvorjak M., Finn O.J. mSA2 affinity-enhanced biotin-binding CAR T cells for universal tumor targeting. Oncoimmunology 2018;7(1):e1368604. doi: 10.1080/2162402X.2017.1368604.

31. Cho J.H., Collins J.J., Wong W.W. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses. *Cell* 2018;173(6):1426–38. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.038.
32. Watanabe N., Bajgain P., Sukumaran S., Ansari S., Heslop H.E., Rooney C.M., Brenner M.K., Leen A.M., Vera J.F. Fine-tuning the CAR spacer improves T-cell potency. *OncImmunology* 2016;5(12):e1253656. doi: 10.1080/2162402X.2016.1253656.
33. Ying Z., Huang X.F., Xiang X. A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy. *Nat Med* 2019;25(6):947–53. doi: 10.1038/s41591-019-0421-7.
34. Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C. A mathematical model of combined CD8 T cell costimulation by 4-1BB (CD137) and OX40 (CD134) receptors. *Sci Rep* 2019;9(1):10862. doi: 10.1038/s41598-019-47333-y.
35. Wang X., Sénéchal B., Curran K.J. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):449–59. doi: 10.1056/NEJMoa1709919.
36. Duell J., Dittich M., Bedke T., Mueller T., Eisele F., Rosenwald A., Rasche L., Hartmann E., Dandekar T., Einsele H., Topp M.S. Frequency of regulatory T-cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia* 2017;31(10):2181–90. doi: 10.1038/leu.2017.41.
37. Choi B.D., Yu X., Castano A.P. CAR-T cells secreting BiTEs circumvent antigen escape without detectable toxicity. *Nat Biotechnol* 2019;37(9):1049–58. doi: 10.1038/s41587-019-0192-1.
38. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *Hematology* 2019;24(1):199–207. doi: 10.1080/16078454.2018.1549802.
39. Singh N., Perazzelli J., Grupp S.A., Barrett D.M. Early memory phenotypes drive T cell proliferation in patients with pediatric malignancies. *Sci Transl Med* 2016;8(320):320ra3. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5222.
40. Ragonnaud E., Andersson A.-M.C., Pedersen A.E., Laursen H., Holst P.J. An adenoviral cancer vaccine co-encoding a tumor associated antigen together with secreted 4-1BBL leads to delayed tumor progression. *Vaccine* 2016;34(18):2147–56. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.08.
41. Linot C., Saini J., Adusumilli P.S. Sustained, cell-intrinsic versus intermittent, cell-extrinsic checkpoint blockade in solid tumor CAR T-cell therapy. *J Clin Oncol* 2020;38:16. doi: 10.1200/jco.2020.38.5_suppl.16.
42. Wei J., Han X., Bo J., Han W. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):62. doi: 10.1186/s13045-019-0758-x.
43. Shi X., Zhang D., Li F., Zhang Z., Wang S., Xuan Y., Ping Y., Zhang Y. Targeting glycosylation of PD-1 to enhance CAR-T cell cytotoxicity. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):127. doi: 10.1186/s13045-019-0831-5.
44. Wei J., Luo C., Wang Y., Guo Y., Dai H., Tong C., Ti D., Wu Z., Han W. PD-1 silencing impairs the anti-tumor function of chimeric antigen receptor modified T cells by inhibiting proliferation activity. *J Immuno Therapy Cancer* 2019;7(1):209. doi: 10.1186/s40425-019-0685-y.
45. Chen J., López-Moyado I.F., Seo H., Lio C.W.J., Hempleman L.J., Sekiya T., Yoshimura A., Scott-Browne J.P., Rao A. NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours. *Nature* 2019;567(7749):530–4. doi: 10.1038/s41586-019-0985-x.
46. Peng W., Ye Y., Rabinovich B.A., Liu C., Lou Y., Zhang M., Whittington M., Yang Y., Overwijk W.W., Lizee G., Hwu P. Transduction of tumor-specific T cells with CXCR2 chemokine receptor improves migration to tumor and antitumor immune responses. *Clin Cancer Res* 2010;16(22):5458–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0712.
47. Liu G., Rui W., Zheng H., Huang D., Yu F., Zhang Y., Dong J., Zhao X., Lin X. CXCR2-modified CAR-T cells have enhanced trafficking ability that improves treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Immunol* 2020;50(5):712–24. doi: 10.1002/eji.201948457.
48. Perera L.P., Zhang M., Nakagawa M., Petrus M.N., Maeda M., Kadin M.E., Waldmann T.A., Perera P.Y. Chimeric antigen receptor modified T cells that target chemokine receptor CCR4 as a therapeutic modality for T-cell malignancies. *Am J Hematol* 2017;92(9):892–901. doi: 10.1002/ajh.24794.
49. Liu H., Lei W., Zhang C., Yang C., Wei J., Guo Q., Guo X., Chen Z., Lu Y., Lu Z., Qian W. A phase I trial using CD19 CAR-T expressing PD-1/CD28 chimeric switch-receptor for refractory or relapsed B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:7557. doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.7557.
50. Wang Y., Jiang H., Luo H., Sun Y., Shi B., Sun R., Li Z. An IL-4/21 inverted cytokine receptor improving CAR-T cell potency in immunosuppressive solid-tumor microenvironment. *Front Immunol* 2019;10:1691. doi: 10.3389/fimmu.2019.01691.
51. Zhang H., Ye Z.L., Yuan Z.G., Luo Z.Q., Jin H.J., Qian Q.J. New Strategies for the Treatment of Solid Tumors with CAR-T Cells. *Int J Biol Sci* 2016;12(6):718–29. doi: 10.7150/ijbs.14405.
52. Gargett T., Brown M.P. The inducible caspase-9 suicide gene system as a “safety switch” to limit on-target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T cells. *Front Pharmacol* 2014;5:235. doi: 10.3389/fphar.2014.00235.
53. Sadelain M. CD19 CAR T Cells. *Cell* 2017;171(7):1471. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.002.
54. Jones B.S., Lamb L.S., Goldman F., Stasi A.D. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. *Front Pharmacol* 2014;5:254. doi: 10.3389/fphar.2014.00254.
55. Калинин П.С., Петухов А.В., Кнорре В.Д., Масчан М.А., Степанов А.В., Габиев А.Г. Молекулярные подходы к безопасной и контролируемой Т-клеточной терапии. *Acta Naturae* 2018;10(2):16–23. [Kalinin R.S., Petukhov A.V., Knorre V.D., Maschan M.A., Stepanov A.V., Gabibov A.G. Molecular Approaches to Safe and Controlled Engineered T-cell Therapy. *Acta Naturae* 2018;10(2):16–23. (In Russ.)]. PMID: 30116611.
56. Juillerat A., Marechal A., Filhol J.M., Valogne Y., Valton J., Duclert A., Duchateau P., Poirat L. An oxygen sensitive self-decision making engineered CAR T-cell. *Sci Rep* 2017;7:39833. doi: 10.1038/srep39833.
57. Marofi F., Motavalli R., Safonov V.A., Thangavelu L., Yumashev A.V., Markov A., Shomali N., Chartrand M.S., Pathak Y., Jarahian M., Izadi S., Hassanzadeh A., Shirafkan N., Tahmasebi S., Khiavi F.M. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther* 2021;12(1):81. doi: 10.1186/s13287-020-02128-1.
58. Newick K., O'Brien S., Moon E., Albelda S.M. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annu Rev Med* 2017;68:139–52. doi: 10.1146/annurev-med-062315-120245.
59. Salmon H., Franciszkiwicz K., Damotte D., Dieu-Nosjean M.C., Validire P., Trautmann A., Mami-Chouaib F., Donnadiou E. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 2012;122(3):899–910. doi: 10.1172/JCI45817.
60. Poznansky M.C., Olszak I.T., Evans R.H., Wang Z., Foxall R.B., Olson D.P., Weibrecht K., Luster A.D., Scadden D.S. Thymocyte emigration is mediated by active movement away from stroma-derived factors. *J Clin Invest* 2002;109(8):1101–10. doi: 10.1172/JCI13853.
61. Brown C.E., Alizadeh D., Starr R. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2016;375(26):2561–9. doi: 10.1056/NEJMoa1610497.
62. Adusumilli P.S., Cherkassky L., Villena-Vargas J. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med* 2014;6(261):261ra151. doi: 10.1126/scitranslmed.3010162.
63. Newick K., O'Brien S., Sun J., Kapoor V., Maceyko S., Lo A., Puré E., Moon E., Albelda S.M. Augmentation of CAR T-cell Trafficking and Antitumor Efficacy by Blocking Protein Kinase A Localization. *Cancer Immunol Res* 2016;4(6):541–51. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0263.
64. Nishio N., Diaconu I., Liu H., Cerullo V., Caruana I., Hoyos V., Bouchier-Hayes L., Savoldo B., Dotti G. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors. *Cancer Res* 2014;74(18):5195–205. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0697.
65. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21(3):309–22. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022.
66. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19(11):1423–37. doi: 10.1038/nm.3394.
67. Burga R.A., Thorn M., Point G.R., Guha P., Nguyen C.T., Licata L.A., DeMatteo R.P., Ayala A., Epat N.J., Junghans R.P., Katz S.C. Liver myeloid-derived suppressor cells expand in response to liver metastases in mice and inhibit the anti-tumor efficacy of anti-CEA CAR-T. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(7):817–29. doi: 10.1007/s00262-015-1692-6.
68. Zhou Q., Munger M.E., Highfill S.L., Tolar J., Weigel B.J., Riddle M., Sharpe A.H., Vallera D.A., Azuma M., Levine B.L., June C.H., Murphy W.J., Munn D.H., Blazar B.R. Program death-1 signaling and regulatory T cells collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes in advanced acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(14):2484–93. doi: 10.1182/blood-2010-03-275446.

Лапароскопическая резекция почки у ребенка с односторонней опухолью Вильмса

А.К. Носов¹, С.А. Кулева^{1,2}, С.В. Иванова^{1,2}, Е.М. Сенчуров¹, Р.И. Хабарова¹, Е.А. Михайлова¹,
Н.А. Щекутеев¹, К.М. Борокшинова¹, В.В. Гридасов¹, А.В. Хохлова¹

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

²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Александр Константинович Носов nakuro@yandex.ru

Современные протоколы лечения детей с опухолью Вильмса (ОВ), применяемые во всем мире, позволяют излечить до 90 % пациентов. Подобные успехи позволили активно вводить риск-адаптированные методики терапии, направленные на деэскалацию режимов полихимиотерапии и лучевого воздействия на опухоль. Наиболее консервативным оставался этап хирургического лечения, подразумевающий органосохраняющий характер оперативного пособия. Тем не менее в последние десятилетия был накоплен опыт нефронсберегающих вмешательств, в том числе выполненных из лапароскопического доступа у больных с одно- и двусторонней нефробластомой.

Мы представляем опыт лапароскопической резекции почки с интраоперационным ультразвуковым контролем у ребенка с односторонней ОВ, получавшего лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Ключевые слова: дети, опухоль Вильмса, нефронсберегающая операция, резекция почки, лапароскопия

Для цитирования: Носов А.К., Кулева С.А., Иванова С.В., Сенчуров Е.М., Хабарова Р.И., Михайлова Е.А., Щекутеев Н.А., Борокшинова К.М., Гридасов В.В., Хохлова А.В. Лапароскопическая резекция почки у ребенка с односторонней опухолью Вильмса. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):96–102.

Laparoscopic kidney resection in a child with unilateral Wilms tumor

A.K. Nosov¹, S.A. Kuleva^{1,2}, S.V. Ivanova^{1,2}, E.M. Senchurov¹, R.I. Khabarova¹, E.A. Mikhailova¹,
N.A. Shchekuteev¹, K.M. Borokshinova¹, V.V. Gridasov¹, A.V. Khokhlova¹

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 modern Wilms tumor treatment protocols used all over the world can cure up to 90 % of children. Such successes make it possible to actively introduce risk-adapted therapy methods aimed at de-escalating the chemotherapy regimen and radiation therapy impact to the tumor. The most conservative was the stage of surgical treatment, implying the organ-depleting nature of the surgery. Nevertheless, over the past decade, a lot of experience has been accumulated with both nephron-sparing and minimally invasive interventions in patients with both bilateral and unilateral Wilms tumor.

We presented the experience of laparoscopic kidney resection with intraoperative ultrasound control in a child with unilateral Wilms tumor, receiving treatment at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Key words: children, Wilms tumor, nephron-sparing surgery, kidney resection, laparoscopy

For citation: Nosov A.K., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Senchurov E.M., Khabarova R.I., Mikhailova E.A., Shchekuteev N.A., Borokshinova K.M., Gridasov V.V., Khokhlova A.V. Laparoscopic kidney resection in a child with unilateral Wilms tumor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):96–102.

Информация об авторах

А.К. Носов: к.м.н., заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии, старший научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nakuro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

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, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: kulevadic@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 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

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: врач-детский онколог 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
Е.А. Михайлова: врач-детский онколог 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
Н.А. Щекутеев: врач-уролог отделения онкоурологии и общей онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: shhek-nikita@mail.ru
К.М. Борокшинова: врач-детский онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>
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>
А.В. Хохлова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: apatom666@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0551-804X>, SPIN-код: 9235-0099

Information about the authors

A.K. Nosov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Oncological Urology and General Oncology, Senior Researcher N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nakuro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
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 Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820
S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department, Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-code: 9442-5015
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: Pediatric Oncologist 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
Е.А. Михайлова: Pediatric Oncologist 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
N.A. Shchekuteev: Urologist Surgical Department of Oncological Urology and General Oncology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shhek-nikita@mail.ru
K.M. Borokshinova: Pediatric Oncologist 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>
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>
A.V. Khokhlova: Pathologist Department of Pathology N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: apatom666@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0551-804X>, SPIN-code: 9235-0099

Вклад авторов

А.К. Носов: ведение больного, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, дополнение текста рукописи
С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, дополнение текста рукописи
С.В. Иванова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, дополнение текста рукописи
Е.М. Сенчуров: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
Р.И. Хабарова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка визуализации, написание текста рукописи, составление резюме
Е.А. Михайлова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка визуализации, составление резюме
Н.А. Щекутеев: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи, подготовка визуализации
К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме
В.В. Гридасов: подготовка визуализации
А.В. Хохлова: гистологическое исследование материала, предоставление гистологических рисунков и их описание

Authors' contributions

A.K. Nosov: management of the patient, article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific edition of the article, adding the article text
S.A. Kuleva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific edition of the article, adding the article text
S.V. Ivanova: article design development, 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
E.M. Senchurov: management of the patient, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume
R.I. Khabarova: review of publications on the topic of the article, preparing the visualization, writing the text of the article, composing a resume
E.A. Mikhailova: review of publications on the topic of the article, preparing the visualization, composing a resume
N.A. Shchekuteev: management of the patient, review of publications on the topic of the article, preparing the visualization
K.M. Borokshinova: review of publications on the topic of the article, composing a resume
V.V. Gridasov: preparing the visualization
A.V. Khokhlova: histological examination of the material, providing histological drawings and their description

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

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

Введение

Стратегии лечения детей с опухолью Вильмса (ОВ), разработанные еще в конце прошлого века, позволяют излечить до 90 % пациентов [1]. Эти успехи были достигнуты благодаря унифицированному подходу как к химиотерапии, так и к хирургическому этапу и лучевому воздействию. Эволюция риск-адаптированных методик шла по пути деэскалации режимов полихимиотерапии (ПХТ) и оптимизации лучевого воздействия на опухоль. Наиболее консервативным оставался этап оперативного удаления опухоли.

В нашей работе мы представляем опыт лапароскопической резекции почки у ребенка с односторонней ОВ, получавшего лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Клинический случай

Мальчик, 4 года, с рождения наблюдался у врача-нефролога по поводу двусторонней пиелэктазии и удвоения правой почки. В октябре 2019 г. во время очередного ультразвукового исследования (УЗИ) у ребенка было обнаружено опухолевое образование левой почки.

Выполненная в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова компьютерная томография (КТ) подтвердила наличие образования пониженной плотности размерами $32 \times 23 \times 32$ мм (объем — $12,2 \text{ см}^3$), исходящего из медиального края нижней трети левой почки, равномерно и неинтенсивно накапливавшего контрастный препарат (рис. 1). Образование распространялось в ворота почки, компримируя лоханку, пиелoureтральный сегмент и чашечки средней группы. Ветви левой почечной

артерии и левая почечная вена локализовались по краю образования. Признаков регионарного и отдаленного метастазирования выявлено не было.

На основании визуализационных характеристик у пациента была заподозрена ОВ слева. В соответствии с протоколом UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 пациент в течение 4 нед получал неoadъювантную ПХТ препаратами винкристина и космегена. По завершении предоперационной ПХТ размер опухоли уменьшился на 80 % — до $18 \times 13 \times 18$ мм (объем — $2,2 \text{ см}^3$) (рис. 2). Среди побочных эффектов ПХТ было отмечено развитие периферической полинейропатии II степени, не повлиявшей на сроки лечения и не требовавшей коррекции. Функция почек не страдала, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) после завершения 4-й недели терапии — $106,3 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Больной был обсужден на междисциплинарном консилиуме с участием детских онкологов, хирургов, урологов и лучевых диагностов. В соответствии с рекомендациями протокола и критериями выполнения нефронсберегающей операции (периферическая локализация опухоли, незначительный ее объем, отсутствие инвазии в лоханку почки и соседние органы и ткани, отсутствие тромбоза почечной и нижней полой вен, возможность соблюдения всех правил абластики и антибластии при условии сохранения большого, не менее 66 %, объема функционирующей здоровой почечной паренхимы) было принято решение о выполнении лапароскопической резекции левой почки с опухолью. Наличие порока развития контралатеральной почки было дополнительным аргументом в пользу органосохраняющего оперативного пособия.

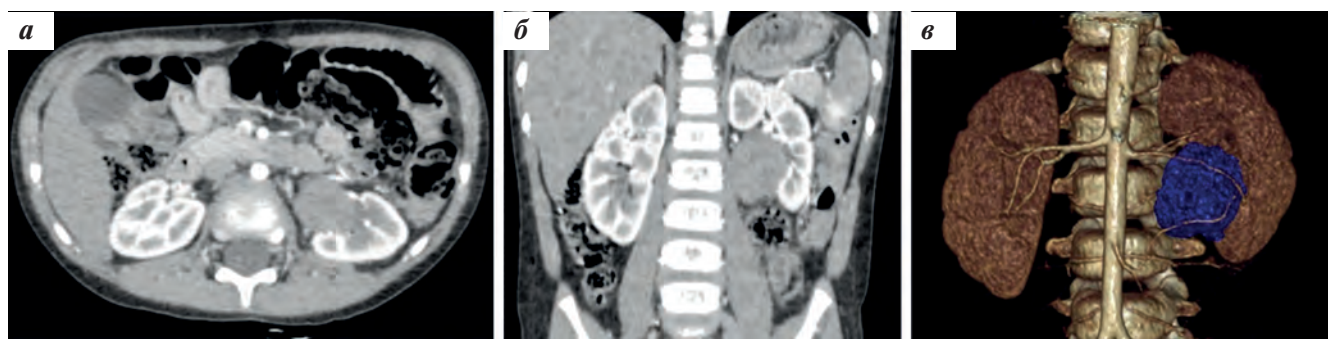


Рис. 1. КТ образования левой почки: аксиальный (а) и фронтальный (б) срезы, 3D-реконструкция (в) до начала лечения

Fig. 1. CT scan of the left kidney tumor: axial (a) and frontal (b) sections, 3D reconstruction (v) before treatment

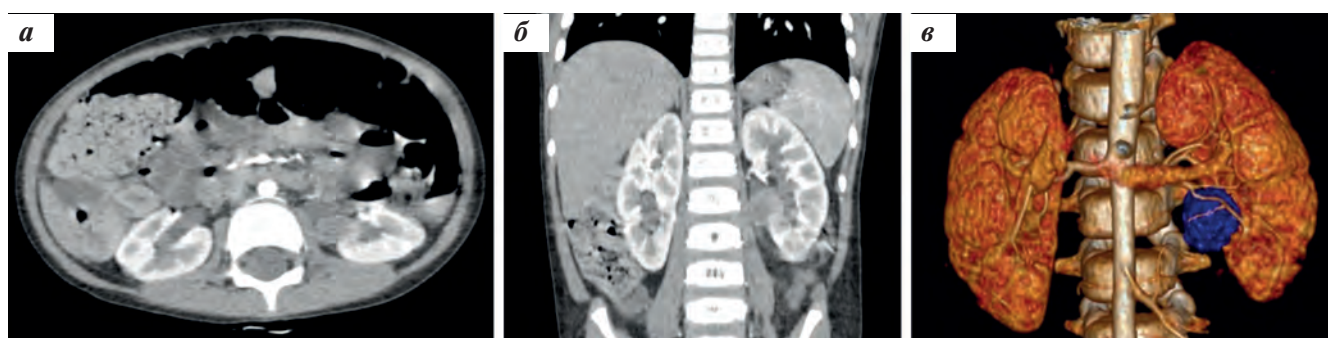


Рис. 2. КТ образования левой почки: аксиальный (а) и фронтальный (б) срезы, 3D-реконструкция (в) после завершения неoadъювантной терапии

Fig. 2. CT scan of the left kidney tumor, axial (a) and frontal (b) sections, 3D reconstruction (v) at the end of neoadjuvant therapy

В положении пациента на правом боку в левой подвздошной области, в верхней точке Калька (выше пупка на 3 см) с помощью иглы Вереша создан карбоксиперитонеум; давление в брюшной полости 14 мм рт. ст.; игла Вереша удалена; установлен троакар 10 мм; введен лапароскоп. Под контролем эндовидеокамеры установлены дополнительные порты: в левой подвздошной области — 12 мм и в левом подреберье — 5 мм. С помощью ультразвукового скальпеля Harmonic мобилизован и отведен медиально восходящий отдел толстой ободочной кишки. Выделена передняя поверхность левой почки. При осмотре в нижней трети определялось образование округлой формы размерами до 2 см в диаметре (рис. 3а). Интраоперационно проводилось лапароскопическое УЗИ левой почки для определения краев резекции. Выполнено иссечение образования в пределах неизменной почечной ткани с использованием биполярной электрокоагуляции аппарата Harmonic (рис. 3б). Этапный гемостаз проведен с помощью биполярной электрокоагуляции. Паренхима почки была ушита нитью V-Lock 3/0. Зона резекции обработана клеем Evicel. Выполнялась биопсия парааортальной и аортокавальной групп лимфатических узлов (ЛУ). Резецированное образование и ЛУ были помещены в контейнер-эвакуатор и удалены через разрез в месте установки троакара в левой подвздошной области. После контроля гемостаза и инородных тел раны были послойно ушиты. Длительность операции составила 3 ч. Интраоперационная кровопотеря была незначительной (менее 50 мл).

В послеоперационном периоде перевод больного в отделение реанимации и интенсивной терапии не потребовался. Обезболивание проводилось в течение 24 ч, а на следующие сутки ребенок был уже активизирован. Признаков нарушения функции почек зафиксировано не было, СКФ через сутки после операции составляла 100,3 мл/мин/1,73 м².

Через 5 дней после вмешательства по данным КТ в области резекции левой почки сохранялись отек паренхимы и паранефральной клетчатки рядом с областью резекции, что не противоречило срокам и объему оперативного пособия (рис. 4).

Гистологическое исследование показало наличие ОВ нижнего полюса левой почки 2 см в наибольшем измерении, смешанного типа, на 70–80 % представленной эпителиальным компонентом и на 10–15 % — бластемой (рис. 5).

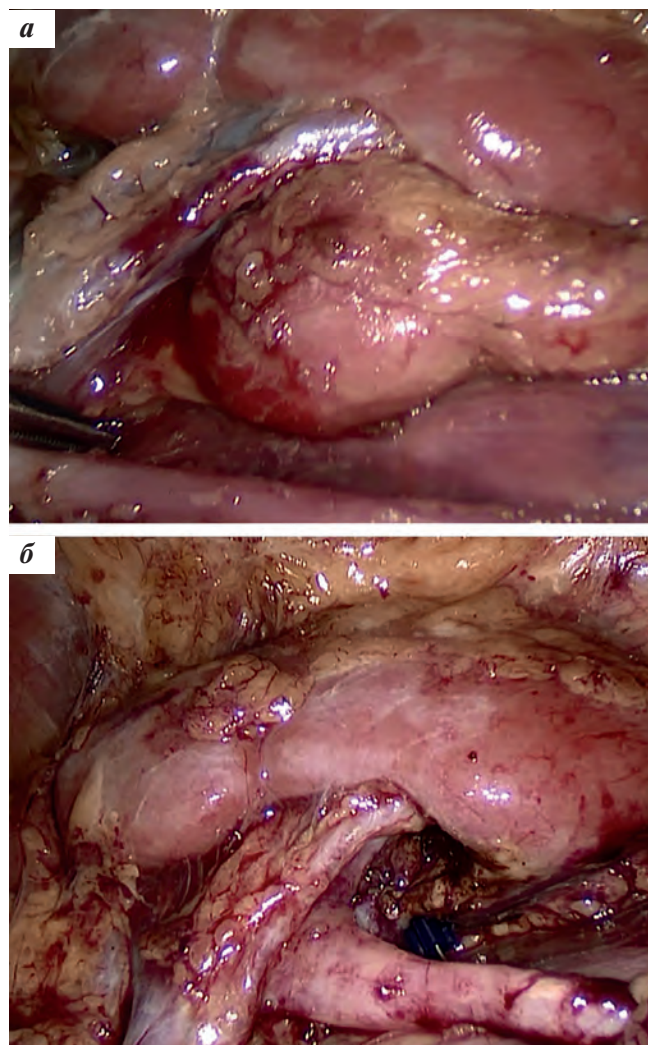


Рис. 3. Интраоперационные снимки: опухолевое образование (а) и ложе удаленной опухоли после гемостаза (б)

Fig. 3. Intraoperative images: tumor (a) and the removed tumor bed after hemostasis (b)

Изменения, индуцированные ПХТ, занимали около 10–15 % опухоли и были представлены фиброзом с лимфоцитарной инфильтрацией, скоплениями пенстых макрофагов (рис. 6).

Была зафиксирована фокальная инвазия опухоли за пределы капсулы в паранефральную жировую клетчатку (рис. 7).



Рис. 4. КТ левой почки: аксиальный (а) и фронтальный (б) срезы, 3D-реконструкция (в) после операции

Fig. 4. CT scan of the left kidney: axial (a) and frontal (b) slices, 3D reconstruction (c) after surgery

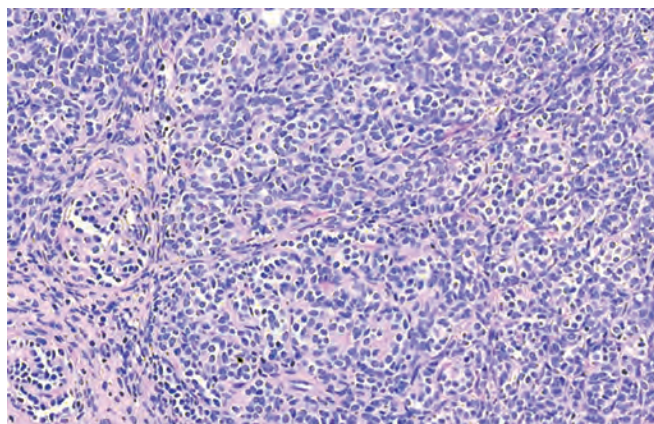


Рис. 5. Микропрепарат нефробластомы, эпителиальный и бластемный компоненты опухоли (окраска гематоксилином и эозином, × 200)
Fig. 5. Microscopic preparation of nephroblastoma, epithelial and blastemal components of the tumor (stained with hematoxylin and eosin, × 200)

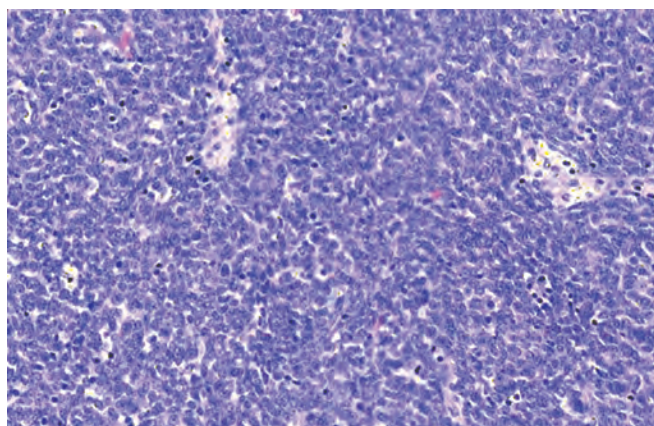


Рис. 6. Микропрепарат нефробластомы: лечебный патоморфоз в виде фиброза и инфильтрации пенстыми макрофагами (окраска гематоксилином и эозином, × 200)
Fig. 6. Microscopic preparation of nephroblastoma: therapeutic pathomorphosis in the form of fibrosis and infiltration by foamy macrophages (stained with hematoxylin and eosin, × 200)

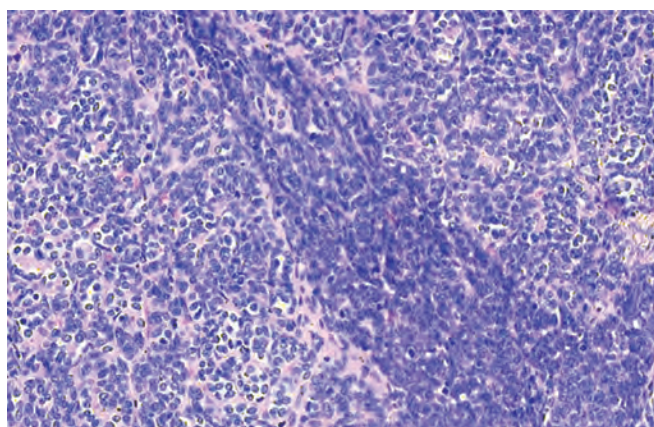


Рис. 7. Микропрепарат нефробластомы: инвазия в паранефральную жировую клетчатку (окраска гематоксилином и эозином, × 200)
Fig. 7. Microscopic preparation of nephroblastoma: invasion into perinephric adipose tissue (stained with hematoxylin and eosin, × 200)

Окрашенный циркулярный край резекции оказался вне опухоли. Девять парааортальных и паракавальных ЛУ поражены не были. Таким образом, у пациента были

подтверждены группа промежуточного прогноза по SIOP и локальная стадия II.

В соответствии с полученными данными ребенку была продолжена ПХТ в адъювантном режиме по протоколу UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (режим AV2).

Период наблюдения за пациентом от момента операции составил 14 мес, лечебная программа была полностью завершена, сохраняется ремиссия заболевания.

Обсуждение

Хирургические риски рецидива ОБ хорошо известны, и именно опасения, обусловленные интраоперационным разрывом опухоли и опасностью сохранения ее в крае резекции, на долгие годы определили тактику лечения, связанную с обязательной нефрэктомией [1]. В отчете Национальной группы по изучению ОБ (National Wilms' Tumor Study, NWTs), оценившей частоту почечной недостаточности после нефрэктомии, еще в 1996 г. нефронсберегающие операции при одностороннем поражении не рекомендовались [2]. Однако уже тогда это утверждение вызывало споры в медицинской общественности, и ряд авторов настаивали на возможности выполнения резекции почки, по крайней мере, при I стадии односторонней ОБ [3].

Со временем стали накапливаться сведения о поражении единственной почки у взрослых, излеченных в детстве от ОБ, — это и вторые опухоли [4], и заболевания, приводящие к почечной недостаточности [5], особенно у пациентов с генетическими аномалиями [6]. Риск развития патологий в единственной почке прямо пропорционален длительности наблюдения, которая может значительно превышать 10-летний срок [7, 8].

Все эти данные позволили со временем все чаще прибегать к органосохраняющим техникам не только в случае двусторонней ОБ, но и при одностороннем поражении. За последние 10-летия накоплен значительный опыт резекций почек при односторонней ОБ, показавший сравнимые с классической нефрэктомией отдаленные результаты [9–14]. В отчете исследования SIOP 93-01/GPON Международного общества детских онкологов/Германской группы детских онкологов и гематологов (International Society of Pediatric Oncology, SIOP/German Paediatric Oncology and Haematology Society, GPON) появились четкие рекомендации для частичной резекции почки, которая была применена у 28 пациентов, включенных в протокол [5].

Лапароскопическая нефрэктомия при ОБ впервые была выполнена в 2004 г. в Университете Сан-Паулу (Бразилия) у детей, получавших неoadъювантную терапию по протоколу SIOP-2001 [15, 16]. Как и всегда, новый опыт вызвал противоречивый отклик в педиатрическом онкологическом сообществе [17]. Тем не менее в 2006 г. американские детские урологи опубликовали короткое письмо в поддержку своих бразильских коллег [18], а в 2014 г. исследовательская Группа по изучению опухолей почек (Renal Tumor Study Group, RTSG) на основании анализа 24 лапароскопических нефрэктомий рекомендовала

проспективное исследование этой методики [19]. К настоящему времени уже накоплен большой опыт ее применения, позволяющий использовать минимально инвазивную хирургию не менее чем у 20 % пациентов [20]. В Российской Федерации лапароскопическая нефрэктомия успешно применяется в некоторых крупных научно-исследовательских центрах уже достаточно давно [21, 22].

Значительно более консервативно отношение детских онкологов и хирургов к возможности выполнения лапароскопической резекции ОБ у детей. Однако существует ли предел на пути развития современных технологий? N. Piché и D. Bartieras из госпиталя Св. Джастина (Квебек, Канада) в 2012 г. сообщили о резекции односторонней ОБ у пациентки в возрасте 25 месяцев с синдромом Беквита–Видемана, выполненной путем ретроперитонеального лапароскопического доступа после предоперационной ПХТ. Девочка была без признаков прогрессирования через 6 мес наблюдения [23].

Группа детских онкологов и урологов из Университета Торонто (Канада) во главе с R.I. Lopes представила опыт 6 лапароскопических частичных резекций почки при односторонней ОБ у детей, 5 из которых были выполнены после неoadъювантной ПХТ в рамках протокола SIOP-2001. При сроке наблюдения 11,5 мес рецидивов заболевания зафиксировано не было [24]. Несомненно, статья вызвала научную полемику, в которой противники органосохранных и малоинвазивных методик высказывают опасения относительно, во-первых, разрыва опухоли, во-вторых, неадекватной лимфаденэктомии, и в-третьих, необходимости в рандомизированных исследованиях, оппоненты не рекомендуют внедрение лапароскопической резекции почки при ОБ [25].

Мы позволим себе согласиться с высказыванием лауреата Нобелевской премии по литературе Андре Жида: «Человек не сможет открыть новые океаны, если побоится потерять из виду берег», — цитируя которое профессор R.I. Lopes ответил критикам его стратегии. Несомненно, этот метод может быть успешно применен у пациентов с небольшой опухолью, хорошо ответившей на предоперационную химиотерапию, он не исключает тщательной лимфодиссекции и контроля края резекции при максимальном сохранении почечной паренхимы. При этом мы добиваемся быстрого и безболезненного восстановления детей в послеоперационном периоде и очень хорошего косметического эффекта.

Заключение

Метод лапароскопической резекции почки возможен у пациентов с односторонней ОБ только после неoadъювантной ПХТ и при соблюдении условий, оговоренных протоколом UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 [26] (объем первичной опухоли менее 300 мл, периферическая локализация и унифокальность, отсутствие инвазии в лоханку по данным предоперационной визуализации, отсутствие опухолевых тромбов и инвазии в соседние органы и ткани, отсутствие признаков разрыва капсулы, возможность радикального удаления опухоли при сохранении более 66 % здоровой почечной ткани). Выполнение подобных вмешательств в настоящее время не может быть рутинным, оно должно осуществляться в крупных национальных исследовательских центрах. Дальнейшее накопление опыта миниинвазивных резекций почки у детей с ОБ позволит более четко очертить спектр показаний к применению этой сложной методики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shamberger R.C., Guthrie K.A., Ritchey M.L., Haase G.M., Takashima J., Beckwith J.B., D'Angio G.J., Green D.M., Breslow N.E. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999;229(2):292–7. doi: 10.1097/00000658-199902000-00019.
- Ritchey M.L., Green D.M., Thomas P.R., Smith G.R., Haase G., Shochat S., Moksness J., Breslow N.E. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Medical and Pediatric Oncology* 1996;26(2):75–80. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199602)26:2<75::aid-mpo1>3.0.co;2-r.
- Cozzi F., Schiavetti A. Letter to the editor: Nephron sparing surgery for unilateral Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(3):239–40. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199703)28:3<239::aid-mpo18>3.0.co;2-9.
- Cherullo E.E., Ross J.H., Kay R., Novick A.C. Renal neoplasms in adult survivors of childhood Wilms tumor. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):2013–6; discussion 2016–7. doi: 10.1097/00005392-200106000-00059.
- Paulino A.C., Wen B.C., Brown C.K., Tannous R., Mayr N.A., Zhen W.K., Weidner G.J., Hussey D.H. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1239–46. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00534-9.
- Breslow N.E., Collins A.J., Ritchey M.L., Grigoriev Y.A., Peterson S.M., Green D.M. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005;174(5):1972–5. doi: 10.1097/01.ju.0000176800.00994.3a.
- Kern A.J.M., Inouye B., Ko J.S., Gorin M.A., Allaf M.E., Goldstein S., DiCarlo H.N., Shah B.B., Wang M.H. Impact of nephrectomy on long-term renal function in non-syndromic children treated for unifocal Wilms tumor. *J Pediatr Urol* 2014;10(4):662–6. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.06.017.
- Neu M.A., Russo A., Wingerter A., Alt F., Theruvath J., Malki E., Kron B., Dittrich M., Lotz J., Stein R., Beetz R., Faber J. Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor. *Pediatr Nephrol* 2017;32(10):1915–25. doi: 10.1007/s00467-017-3673-9.
- Zani A., Schiavetti A., Gambino M., Cozzi D., Conforti A., Cozzi F. Long-term outcome of nephron sparing surgery and simple nephrectomy for unilateral localized Wilms Tumor. *J Urol* 2005;173(3):946–8. doi: 10.1097/01.ju.0000152580.90861.d3.
- Cost N.G., Lubahn J.D., Granberg C.F., Schlomer B.J., Wickiser J.E., Rakheja D., Gargollo P.C., Leonard D., Raj G.V., Baker L.A., Margulis V. Oncologic outcomes of partial versus radical nephrectomy for unilateral Wilms Tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2011;58(6):898–904. doi: 10.1002/pbc.23240.
- Schiavetti A., Bonci E., Varrasso G., De Grazia A., Cozzi D.A. Evaluation of Nephron-Sparing Surgery as Potential Risk Factor for Relapse in Unilateral Wilms Tumor. *J Surg Res* 2019;247:21–7. doi: 10.1016/j.jss.2019.11.001.
- Cozzi F., Schiavetti A., Morini F., Cozzi D.A. Re: partial nephrectomy for unilateral wilms tumor: results of study SIOP 93-01/GPOH. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2383; author reply 2383. doi: 10.1097/01.ju.0000124464.67056.63.
- Tricard T., Lacreuse I., Louis V., Schneider A., Chaussy Y., Soler L., Moog R., Lang H., Jacqmin D., Becmeur F. Is nephron-sparing surgery relevant for unilateral Wilms tumors. *Arch Pediatr* 2017;24(7):650–8. doi: 10.1016/j.arcped.2017.04.003.
- Haecker F.M., Von Schweinitz D., Harms D., Buerger D., Graf N. Partial Nephrectomy for Unilateral Wilms Tumor: Results of Study. *J Urol* 2003;170(3):939–44. doi: 10.1097/01.ju.0000073848.33092.c7.
- Duarte R., Denes F., Cristofani L., Giron A., Filho V., Arap S. Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumor after chemotherapy: initial experience. *J Urol* 2004;172(4):1438–40. doi: 10.1097/01.ju.0000138230.51134.65.
- Duarte R.J., Denes F.T., Cristofani L.M., Odone-Filho V., Srougi M. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumour after chemotherapy. *BJU Int* 2006;98(1):155–9. doi: 10.1111/j.1464-410x.2006.06214.
- Labanaris A.P., Krot D., Schott G.E., Zugor V. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumour after chemotherapy. *BJU Int* 2006;98(4):919. doi: 10.1111/j.1464-410x.2006.06473.7.
- Shanberg A.M., Perer E., Matsunaga G. Re: Laparoscopic Nephrectomy for Wilms Tumor After Chemotherapy: Initial Experience. *J Urol* 2006;175(2):788. doi: 10.1016/s0022-5347(05)00175-8.
- Warmann S.W., Godzinski J., van Tinteren H., Heij H., Powis M., Sandstedt B., Graf N., Fuchs J. Minimally invasive nephrectomy for Wilms tumors in children. *J Pediatr Surg* 2014;49(11):1544–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.06.005.
- Bouty A., Blanc T., Leclair M.D., Lavrand F., Faure A., Binet A., Rod J., O'Brien M., Sarnacki S., Nightingale M., Heloury Y., Varlet F., Scalbre A. Minimally invasive surgery for unilateral Wilms tumors: Multicenter retrospective analysis of 50 transperitoneal laparoscopic total nephrectomies. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(5):e28212. doi: 10.1002/pbc.28212.
- Волобуев А.В., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Казанцев А.П., Керимов П.А., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Рябов А.Б. Лапароскопические вмешательства при опухолях почек у детей. Материалы II съезда детских урологов-андрологов, 2011. С. 21. [Volobuev A.V., Rubansky M.A., Rubanskaya M.V., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Kapkova O.A., Rybakova D.V., Ryabov A.B. Laparoscopic interventions for kidney tumors in children. Materials of the II Congress of Children's Urologists Andrologists, 2011. P. 21. (In Russ.)].
- Каганцов И.М., Карманов А.Л., Сварич А.Г., Санников И.А. Лапароскопическая нефрэктомия у грудных детей с опухолью Вильмса. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2018;8(3):53–9. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-53-59. [Kagantsov I.M., Karmanov A.L., Svarich A.G., Sannikov I.A. Laparoscopic nephrectomy in fatal children with Wilms tumor. Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care 2018;8(3):53–9. (In Russ.)].
- Piché N., Barrieras D. Minimally invasive nephron-sparing surgery for unilateral Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2012;47(7):e1–e4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.018.
- Lopes R.I., Ming J., Koyle M.A., Grant R., Fonseca A., Lorenzo A.J. "Zero-ischemia" laparoscopic-assisted partial nephrectomy for the management of selected children with Wilms' tumors following neoadjuvant chemotherapy. *Urology* 2017;100:103–10. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.051.
- Cost N.G. Editorial comment on: "Zero-ischemia" laparoscopic-assisted partial nephrectomy for the management of selected children with Wilms' tumors following neoadjuvant chemotherapy. *Urology* 2017;100:109. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.052.
- van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., Vujanic G.M., Leuschner I., Brok J., Rübe C., Smets A.M., Janssens G.O., Godzinski J., Ramirez-Villar G.L., de Camargo B., Segers H., Collini P., Gessler M., Bergeron C., Spreafico F., Graf N. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2017;14:743–52. doi: 10.1038/nrurol.2017.163.

Статья поступила в редакцию: 16.11.2020. Принята в печать: 17.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 16.11.2020. Accepted for publication: 17.04.2021.

Случай ложноположительной диагностики меланомы кожи у ребенка

Т.С. Бельшева, Я.В. Вишневская, А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, С.Н. Михайлова, В.Г. Поляков
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Диагностика меланомы кожи (МК) у детей является сложной клинко-морфоиммунологической проблемой. Редкая встречаемость, непростые в интерпретации гистологическая и иммуногистохимическая картины объясняют частоту ошибок в диагностике МК, достигающую 28,8 %. В настоящей статье представлен клинический случай ложноположительной диагностики МК. В результате детальной оценки анамнеза, осмотра, пересмотра гистологических препаратов и проведения иммуногистохимического исследования в референс-центре диагноз МК был исключен.

Ключевые слова: меланома кожи, диагностика, морфофункциональные изменения кожи, дети

Для цитирования: Бельшева Т.С., Вишневская Я.В., Волкова А.С., Валиев Т.Т., Михайлова С.Н., Поляков В.Г. Случай ложноположительной диагностики меланомы кожи у ребенка. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):103–7.

A case of false-positive diagnosis of skin melanoma in a child

T.S. Belysheva, Ya.V. Vishnevskaya, A.S. Volkova, T.T. Valiev, S.N. Mikhailova, V.G. Polyakov

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

Diagnosis of skin melanoma (SM) in children is a complex clinical and morphoimmunological problem. The rare occurrence, difficult interpretation of histological and immunohistochemical picture explain the error rate in the diagnosis of SM reaching 28.8 %. This article presents a clinical case of false-positive diagnosis of SM. As a result of a detailed assessment of the anamnesis, examination, revision of histological preparations and conducting an immunohistochemical study in the reference center, the diagnosis of SM was excluded.

Key words: skin melanoma, diagnosis, morpho-functional changes of the skin, children

For citation: Belysheva T.S., Vishnevskaya Ya.V., Volkova A.S., Valiev T.T., Mikhailova S.N., Polyakov V.G. A case of false-positive diagnosis of skin melanoma in a child. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):103–7.

Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Я.В. Вишневская: к.м.н., врач патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

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

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

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Ya.V. Vishnevskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

A.S. Volkova: Resident of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

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>

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

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

Вклад авторов

Все авторы: обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация клинических и диагностических данных, разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи, составление резюме, окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

All authors: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and diagnostic data, concept and design of the article, writing the text of article, composing a resume, manuscript final approval

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю гистологической лаборатории Европейского медицинского центра Д.В. Буланову за помощь при проведении иммуногистохимического исследования с использованием системы детекции с красной меткой ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit.

Thanks

The team of authors would like to thank the head of the histological laboratory of the European Medical Center D.V. Bulanov for his help in the immunohistochemical study using the ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit.

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

Меланома кожи (МК) в детском возрасте является редкой злокачественной опухолью нейроэктодермального происхождения. Частота встречаемости меланомы у детей в возрасте от 1 года до 4 лет составляет 1,1 случая на 1 000 000 детского населения, с возрастом этот показатель растет и к 15–19 годам достигает 10,4 на 1 000 000 подросткового населения. Большинство случаев меланомы у детей имеют спорадический характер и обусловлены повреждением ДНК меланоцитов ультрафиолетом. Всего 1 % всех наблюдений составляют семейные формы меланомы [1, 2].

Клинические проявления меланомы гетерогенны и могут имитировать доброкачественные новообразования (ложноотрицательный диагноз меланомы), в то же время в литературе встречаются описания ложноположительной диагностики меланомы. В обширный список «симуляторов» меланомы входят другие пигментные образования (доброкачественные и злокачественные), сосудистые опухоли, кровоизлияния, искусственные пигментации (татуировки), пигментные отложения, инородные тела, изменения кожи инфекционного генеза [3]. Частота ошибок при клинко-инструментальном обследовании больных достигает 28,8 %, при морфологической диагностике МК – 7–10 % [4–6].

Более подробно стоит остановиться на случаях ложноположительной диагностики меланомы у пациентов с инородными телами (наиболее часто, согласно описаниям литературы, встречаются отложения графита от карандаша) и татуировками. Следует отметить, что группа таких больных немногочисленна, и не включает в себя описания педиатрических случаев. Пациентам с татуировками и подозрением на МК, как правило, проводилась биопсия лимфатического узла (ЛУ), подозрительного на метастатическое поражение. ЛУ накапливали контраст при диагностических обследованиях, макроскопически отмечалось изменение цвета окраски [7–9]. При гистологическом

исследовании отмечалась реактивная фолликулярная гиперплазия, с накоплением гранул черного цвета в синусах, преимущественно внеклеточно. Описан также клинический случай так называемой локальной аргирии, возникшей после лечения зубов, первоначально расцененный как меланома слизистой оболочки полости рта. При гистологическом исследовании биопсийного материала обращало на себя внимание накопление гранул с ртутью вдоль кровеносных сосудов и коллагеновых волокон в соединительной ткани [10].

Исследователи выделяют отдельную группу больных, получивших травму острием карандаша, среди пациентов с инородными телами. Несмотря на большую встречаемость травм такого рода, в литературе существует ограниченное количество публикаций на заданную тему. Y. Fukunaga et al. описывают 2 случая травматизации кожи карандашом, клинически схожие с меланомой, отличающиеся микроскопической картиной и результатами исследований с использованием методов визуализации. Авторы отмечают, что именно гранулемы, возникающие при травме карандашом, клинически схожи с меланомой [11]. Следует учесть, что во всех описанных в литературе случаях ложноположительного диагноза меланомы у пациентов с инородным телом – графитом, между первичной травматизацией и проведением диагностических мероприятий, в том числе биопсии, проходил достаточный промежуток времени – от 8 до 58 лет.

Следовательно, в мировой литературе существует небольшое количество публикаций, посвященных ложноположительной диагностике меланомы. В указанных литературных источниках ложный диагноз был установлен клинически, при проведении гистологического исследования подтверждалось доброкачественное происхождение подозрительных на меланому изменений. Не описано случаев вышепредставленных диагностических ошибок в педиатрической практике.

Клинический случай

Пациент К., 7 лет. После получения травмы шариковой ручкой (октябрь 2020 г.) появилась припухлость в области нижнего века. После обследования врачом-офтальмологом по месту жительства проводилась консервативная терапия по поводу абсцесса нижнего века правого глаза с умеренным положительным эффектом (рис. 1).

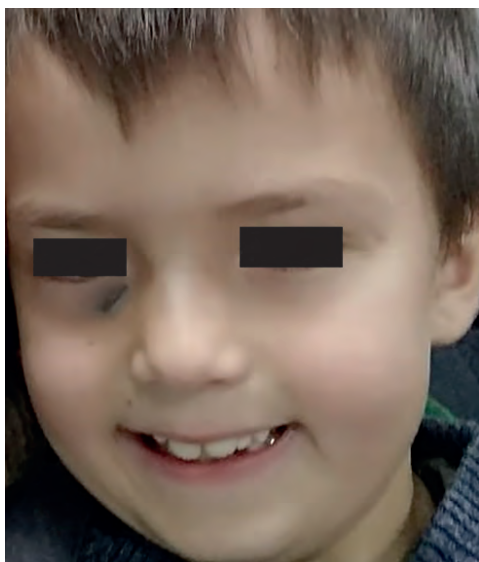


Рис. 1. Внешний вид больного К. перед оперативным вмешательством
Fig. 1. Patient K.'s appearance before surgery



Рис. 2. Удаленный макропрепарат
Fig. 2. Remote macro-preparation

В ноябре 2020 г. проведено оперативное лечение – удаление абсцесса (рис. 2). По результатам гистологического исследования биоптата кожи, выполненного по месту жительства, установлен диагноз «пигментная меланома», удаление частичное. В целях дообследования пациент с родителями направлены в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ).

При осмотре ребенка в НИИ ДООГ в области медиальной складки нижнего века справа визуализировалось пятно около 1,5 см в диаметре, голубовато-синего цвета, без четких границ, в центральной части которого отмечался линейно расположенный послеоперационный рубец плотнoэластической консистенции голубовато-розового цвета, длиной 1 см (рис. 3).



Рис. 3. Внешний вид больного К. при поступлении в НИИ ДООГ

Fig. 3. Patient K.'s appearance upon admission to the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Состояние ребенка относительно удовлетворительное. Температура тела нормальная. Периферические ЛУ при осмотре и пальпации не увеличены. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. Стул самостоятельный, 1 раз в сутки. Мочеиспускание регулярное, безболезненное.

Показатели общего и биохимического анализов крови без отклонений.

При пересмотре гистологических препаратов в НИИ ДООГ: подкожный узелок представлен фиброзной тканью, среди которой определялись гистиоцитарные клетки среднего размера с округло-овальными и вытянутыми ядрами, нечеткой светлой цитоплазмой, содержащие бурый и черный пигмент с «пылевидным» распределением, в виде свободно лежащих гранул и больших скоплений. Встречались немногочисленные гигантские многоядерные клетки рассасывания инородных тел. Митозов не обнаружено. Некрозов нет. Реактивная лимфоидная инфильтрация незначительная (рис. 4).

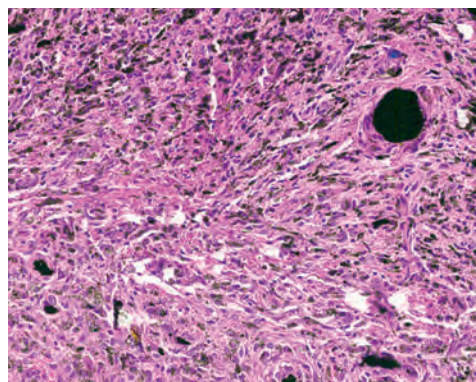


Рис. 4. Гистологический препарат подкожного узелка. Окраска гематоксилином и эозином, × 200. Бурый и черный пигмент в клетках с «пылевидным» распределением в виде свободно лежащих гранул и больших скоплений

Fig. 4. Histological preparation of the subcutaneous nodule. Stained with hematoxylin and eosin, × 200. Brown and black pigment in cells with a "dusty" distribution in the form of free-lying granules and large clusters

Крупные гистиоцитарные клетки, содержащие пигмент, имитировали меланоциты, а в сочетании с экспансивным характером роста и образованием узелка в дерме привели к неправильной трактовке процесса и постановке диагноза «меланома». Также гипердиагностике меланомы в данном случае могло способствовать незнание морфологом анамнеза — наличия травматизации подглазничной зоны чернильной ручкой с повреждением тканей и крайняя редкость данной патологии, которая могла не встречаться в практике диагноста.

Для уточнения диагноза и исключения меланомы проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с меланоцитарными и гистиоцитарными маркерами. Для более четкой визуализации клеток с бурым пигментом была использована система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit преимущественно с меланоцитарными маркерами, а также система детекции Dako EnVision Flex с гистиоцитарными маркерами. При ИГХ-исследовании выявлено, что клетки образования экспрессировали CD68, не экспрессировали Melan A, HMB45, SOX10. Экспрессия CD45 обнаружена в реактивном лимфоидном инфильтрате. Индекс пролиферации Ki-67 = 10 %, отмечался преимущественно в клетках лимфоидного инфильтрата (рис. 5–9).

Таким образом, по результатам гистологического и ИГХ-исследований, с учетом анамнестических и клинических данных, изменения соответствовали локальной узловой макрофагальной реакции, вызванной накоплением пигментного инородного красителя.

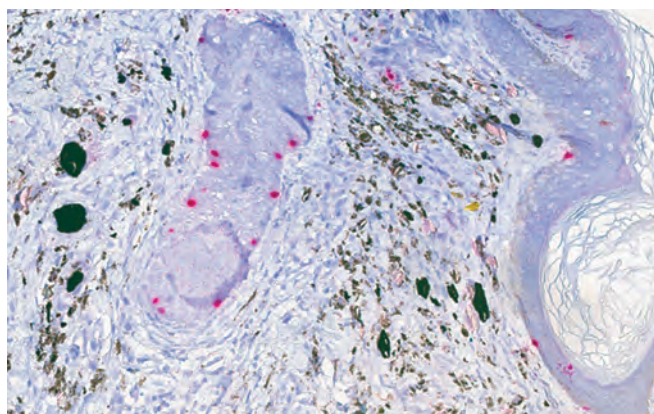


Рис. 5. ИГХ-исследование с SOX10. Система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Экспрессия SOX10 в меланоцитарных клетках базального слоя эпидермиса, среди пигментированных клеток нет меланоцитов, экспрессирующих SOX10
Fig. 5. Immunohistochemical study with SOX10. UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. SOX10 expression in melanocytic cells of the basal layer of the epidermis, there are no SOX10-expressing melanocytes among pigmented cells

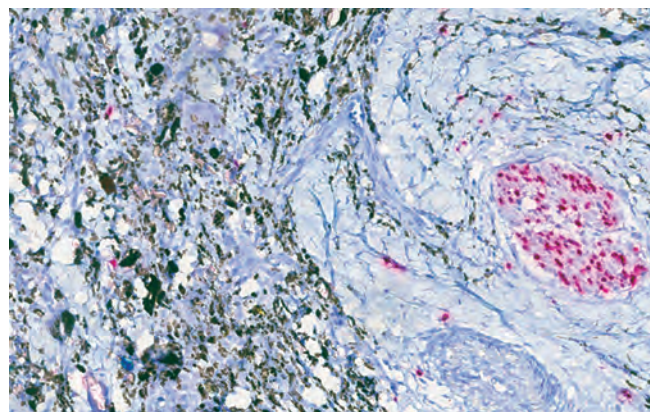


Рис. 6. ИГХ-исследование с SOX10. Система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Экспрессия SOX10 отмечалась в нервном стволе, среди пигментированных клеток нет меланоцитов, экспрессирующих SOX10

Fig. 6. Immunohistochemical study with SOX10. UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. SOX10 expression was noted in the nerve trunk; there are no SOX10-expressing melanocytes among pigmented cells

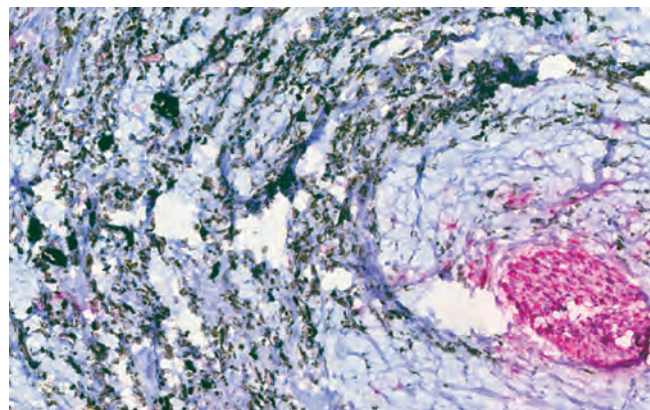


Рис. 7. ИГХ-исследование с S-100. Система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Экспрессия S-100 отмечалась в нервном стволе, среди пигментированных клеток нет меланоцитов, экспрессирующих S-100

Fig. 7. Immunohistochemical study with S-100. UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Expression of S-100 was noted in the nerve trunk, among the pigmented cells there are no melanocytes expressing S-100

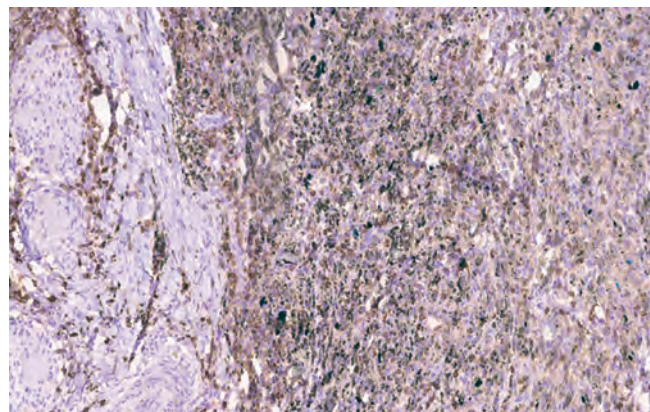


Рис. 8. ИГХ-исследование с CD68, система детекции Dako EnVision Flex, × 200. В гистиоцитарных клетках инфильтрата и клетках, содержащих пигмент, выявлена экспрессия CD68

Fig. 8. Immunohistochemical study with CD68, detection system Dako EnVision Flex, × 200. Expression of CD68 was detected in histiocytic cells of the infiltrate and cells containing pigment

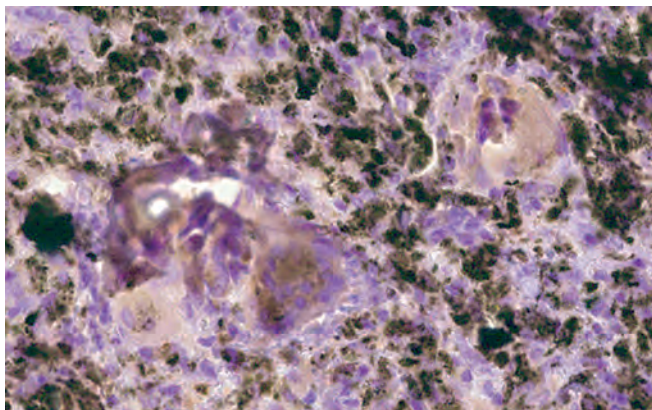


Рис. 9. ИГХ-исследование с CD68, система детекции Dako EnVision Flex, $\times 400$. Среди клеток инфильтрата видны гигантские многоядерные клетки рассасывания инородных тел, экспрессирующие CD68

Fig. 9. Immunohistochemical study with CD68, detection system Dako EnVision Flex, $\times 400$. Giant multinucleated foreign body resorption cells expressing CD68 are seen among the infiltrate cells

Обсуждение

МК с диагностических позиций является сложным злокачественным новообразованием. Только тщательный сбор анамнеза и совместная работа детского онколога, дерматолога и патоморфолога помогают установить правильный диагноз. В представленном клиническом случае опорными фактами на пути правильной диагностики были пигментно-механическая травма кожи шариковой ручкой; небольшой период времени, прошедший между травматизацией и обращением за медицинской помощью (период от нанесения травмы до исследования биоптата кожи составил 1 мес); изменения, имитирующие меланому, были диагностированы у ребенка; ложноположительный диагноз был установлен по клиническим и гистологическим признакам. Обязательным явилось проведение ИГХ-исследования, которое позволило отнести клетки, формирующие образование, к производным гистиоцитов и исключить меланоцитарную опухоль.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saiyed F.K., Hamilton E.C., Austin M.T. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther* 2017;8:39–45. doi: 10.2147/PHMT.S115534.
2. Cordoro K.M., Gupta D., Frieden I.J., McCalmont T., Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):913–25. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.953.
3. Grant-Kels J.M., Bason E.T., Grin C.M. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(4):539–48. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70435-4.
4. Франк Г.А., Мальков П.Г., Мешерякова Н.Г. Контроль качества морфологической диагностики опухолей по результатам школы патоморфологии портала ONCOLOGY.RU. *Архив патологии* 2011;73(2):32–5. [Frank G.A., Malkov P.G., Meshcheryakova N.G. Quality control of morphological diagnostics of tumors based on the results of the pathomorphology school of the ONCOLOGY.RU portal. *Arkhiv patologii* = *Pathology Archive* 2011;73(2):32–5. (In Russ.)].
5. Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.Н. Клинические проявления и состояние диагностики меланомы кожи в Хабаровском крае. *Дальневосточный медицинский журнал* 2008;1:74–6. [Marochko A.Yu., Kosykh N.E., Bryantseva A.N. Clinical manifestations and diagnosis of skin melanoma in the Khabarovsk Territory. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* = *Far East Medical Journal* 2008;1:74–6. (In Russ.)].
6. Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Орлова К.В., Вишневецкая Я.В., Клецкая И.С., Хестанов Д.Б., Дорошенко М.Б., Михайлова С.Н., Сандерович А.И., Емельянова М.А., Абрамов И.С., Демидов Л.В., Алиев М.Д. Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2020;12(2–3):16–25. doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-16-25. [Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Orlova K.V., Vishnevskaya Y.V., Kletskeya I.S., Khestanov D.B., Doroshenko M.B., Mikhaylova S.N., Senderovich A.I., Emelyanova M.A., Abramov I.S., Demidov L.V., Aliev M.D. Pigmented skin neoplasm in a child: complex case report and review of the literature. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2020;12(2–3):16–25. (In Russ.)].
7. Friedman T., Westreich M., Mozes S.N., Dorenbaum A., Herman O. Tattoo pigment in lymph nodes mimicking metastatic malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(6):2120–2. doi: 10.1097/01.PRS.0000057101.95872.A1.
8. Jack C.M., Adwani A., Krishnan H. Tattoo pigment in an axillary lymph node simulating metastatic malignant melanoma. *Int Semin Surg Oncol* 2005;2:28. doi: 10.1186/1477-7800-2-28.
9. Peterson S.L., Lee L.A., Ozer K., Fitzpatrick J.E. Tattoo pigment interpreted as lymph node metastasis in a case of subungual melanoma. *Hand (NY)* 2008;3(3):282–5. doi: 10.1007/s11552-008-9107-1.
10. Lundin K., Schmidt G., Bonde C. Amalgam tattoo mimicking mucosal melanoma: a diagnostic dilemma revisited. *Case Rep Dent* 2013;2013:787294. doi: 10.1155/2013/787294.
11. Fukunaga Y., Hashimoto I., Nakanishi H., Seike T., Abe Y., Takaku M. Pencil-core granuloma of the face: report of two rare cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(9):1235–7. doi: 10.1016/j.bjps.2011.01.017.

Статья поступила в редакцию: 09.04.2020. Принята в печать: 17.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 09.04.2020. Accepted for publication: 17.04.2021.

Проблема полирезистентной микрофлоры в лечении лимфом у детей

Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, Н.Ю. Епифанова, С.С. Бабелян, Е.В. Захарова,
Т.С. Бельшева, Е.Г. Громова, К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Основу современных высокоэффективных программ лечения лимфом у детей составляет интенсивная, риск-адаптированная терапия, проведение которой сопровождается развитием глубокой аплазии кроветворения. В условиях миелотоксического агранулоцитоза происходит присоединение инфекционных осложнений, результаты лечения которых зависят от длительности и степени выраженности агранулоцитоза, а также чувствительности возбудителя к противомикробным средствам. Полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. представляют собой серьезную проблему в комплексной сопроводительной терапии постхимиотерапевтических осложнений, когда даже мультидисциплинарный подход с привлечением детских онкологов/гематологов, микробиологов, клинических фармакологов, хирургов, специалистов по экстракорпоральным методам детоксикации и интенсивной терапии оказывается неэффективным.

Ключевые слова: лимфомы, лечение, сопроводительная терапия, инфекционные осложнения, полирезистентная микрофлора

Для цитирования: Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Епифанова Н.Ю., Бабелян С.С., Захарова Е.В., Бельшева Т.С., Громова Е.Г., Киргизов К.И., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Проблема полирезистентной микрофлоры в лечении лимфом у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):108–16.

A problem of multi-drug resistant infectious in pediatric lymphoma treatment

T.T. Valiev, N.V. Matinyan, N.Yu. Epifanova, S.S. Babelyan, E.V. Zakharova,
T.S. Belysheva, E.G. Gromova, K.I. Kirgizov, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva

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

The basis of modern high-effective therapeutic programs for pediatric lymphomas is an intensive, risk-adopted therapy, which complicated with myelosuppression. In myelotoxic agranulocytosis condition infectious complications are often and its treatment results depend on duration and level of agranulocytosis, and sensitivity of microorganism to antimicrobial agents. Multi-drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and etc. are a serious problem in supportive care of postchemotherapy complications, when even multidisciplinary approach with pediatric oncologists/hematologists, microbiologists, clinical pharmacists, surgeons, specialists in extracorporeal blood purification modalities and intensive care are ineffective.

Key words: lymphomas, treatment, supportive care, infectious complications, multi-drug-resistant infectious

For citation: Valiev T.T., Matinyan N.V., Epifanova N.Yu., Babelyan S.S., Zakharova E.V., Belysheva T.S., Gromova E.G., Kirgizov K.I., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. A problem of multi-drug resistant infectious in pediatric lymphoma treatment. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):108–16.

Информация об авторах

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657
Н.Ю. Епифанова: д.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ne_nato2007@mail.ru
С.С. Бабелян: к.м.н., врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stepan.babelyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8072-9173>
Е.В. Захарова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_zaharova_61@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2790-6673>
Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>
Е.Г. Громова: д.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: e_gromova05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>
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>
В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of 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>

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

N.Yu. Epifanova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Pharmacology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ne_nato2007@mail.ru

S.S. Babelyan: Cand. of Sci. (Med.), 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: stepan.babelyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8072-9173>

E.V. Zakharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Radiology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zakharova_61@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

E.G. Gromova: Dr. of Sci. (Med.), Doctor of the Department of Reanimation and Intensive Care No. 1 of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: e_gromova05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

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

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

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, Н.Ю. Епифанова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

Т.С. Бельшева, С.С. Бабелян, Е.В. Захарова, Е.Г. Громова: предоставление и анализ клинического материала, описание клинического случая, анализ полученных данных

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

Authors' contributions

T.T. Valiev, N.V. Matinyan, N.Yu. Epifanova: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, scientific edition of the article

T.S. Belysheva, S.S. Babelyan, E.V. Zakharova: presentation and analysis of clinical data, description of the clinical case, analysis of the data obtained

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

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

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

Актуальность

Современные достижения химиотерапии (ХТ) и сопроводительного лечения позволили получить показатели многолетней выживаемости детей с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, превышающие 90 % [1, 2]. Тем не менее проблема токсичности проводимой терапии и сопутствующих инфекционных осложнений (ИО) является весьма актуальной, поскольку может стать причиной летального исхода. При анализе спектра идентифицируемых возбудителей ИО при лимфомах оказалось, что бактериальная природа ИО подтверждена в 80,6 %, вирусная – в 11,1 %, грибковая – 8,3 % [3]. Несмотря на весь комплекс проводимой сопроводительной терапии, включающей эмпирическое (а при микробиологическом подтверждении – этиотропное) назначение антимикробных препаратов, летальность при развитии сепсиса составляет 27 % и этот показатель повышается в условиях лейко- и нейтропении, при проведении инотропной поддержки, искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии [4]. При восстановлении показателей нейтрофилов и лейкоцитов периферической крови вероятность купирования ИО достоверно повышается, но

септический процесс запускает каскад цитокиновых реакций, высвобождение эндотоксинов, которые тормозят восстановление лейкоцитов. По мере увеличения длительности лейкопении и агранулоцитоза повышается риск летальности от ИО [5].

Не менее важной проблемой терапии ИО, развившихся на фоне нейтропении в постхимиотерапевтическом периоде, является чувствительность возбудителя к противомикробным средствам. В настоящее время все большее число внутрибольничных штаммов оказываются резистентными к антибактериальным средствам. Так, *Pseudomonas aeruginosa* в 55,5 % оказывается устойчива к меропенему, в 62 % – к пиперациллину/тазобактаму и в 67,5 % – к имипенему/циластатину. Еще одним возбудителем, способным формировать механизмы устойчивости к широкому спектру антибиотиков, включая карбапенемы, является *Acinetobacter baumannii*. Основным механизмом устойчивости *A. baumannii* к карбапенемам в настоящее время является продукция приобретенных карбапенемаз, относящихся к группе класса D OXA-24/40, и в меньшей степени OXA-23. Карбапенемазы этих групп обнаруживаются у штаммов различных генотипов, однако большинство продуцентов карбапенемаз

принадлежат к 3 генетическим линиям, известным как «международные клоны высокого риска». По данным многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015–2016», на территории России циркулируют штаммы CC944OXF/CC78PAS, для которых характерна высокая частота устойчивости ко всем антибиотикам, и продукция карбапенемаз группы OXA-24/40 [6]. На сегодняшний день наибольшее клиническое значение имеет высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России достигла уровня более 70 %, главным образом вследствие распространения β -лактамаз расширенного спектра, преимущественно группы CTX-M. Отмечается увеличение частоты приобретенной резистентности *Klebsiella pneumoniae* к не- β -лактамам антибиотикам (фторхинолонам, аминогликозидам). Регистрируются изоляты *K. pneumoniae*, резистентные к колистину. Серьезной угрозой для пациентов является рост устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам. В первую очередь это продуценты карбапенемаз типа OXA-48, NDM, KPC, комбинации продукции карбапенемаз OXA 48 + NDM [7]. В условиях персистенции полирезистентной микст-флоры, сопроводительная терапия таких пациентов представляет собой крайне сложную задачу.

Клинический случай

Первые признаки заболевания у **больного Г.**, 11 лет, отмечены в сентябре 2019 г., когда родители обнаружили гнойничковые элементы на коже нижних конечностей и мошонке. За медицинской консультацией не обращались, в домашних условиях проводили местное лечение мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол. В течение 1–2 дней происходило вскрытие гнойничковых элементов с последующим заживлением ран вторичным натяжением.

В октябре 2019 г. была отмечена отрицательная динамика в виде образования безболезненных, плотных, ограниченно подвижных, опухолевых узлов на коже голеней, лечение которых продолжалось в домашних условиях. Через 2–3 нед у больного появились жалобы на боли в голенях при ходьбе, а количество и размеры опухолевых элементов увеличились с распространением на кожу правого предплечья.

В ноябре 2019 г. родители с ребенком впервые обратились за медицинской помощью в Краевую детскую клиническую больницу на консультацию к врачу-хирургу. С направительным диагнозом «флегмоны обеих голеней» ребенок был срочно госпитализирован в хирургическое отделение, где проведено вскрытие и дренирование флегмон обеих голеней. Проведена биопсия кожи, по результатам гистологического исследования — элементы воспаления и некроза. При комплексном обследовании больного, включавшем рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП), ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, периферических лимфатических узлов (ЛУ), общий и биохимический анализы

крови, признаков опухолевого процесса выявлено не было. В связи с генерализованным характером кожных поражений рекомендована повторная биопсия опухолевого образования кожи, от которой родители ребенка отказались. В условиях стационара больному проводилась системная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Данных об идентифицированном возбудителе из крови, с поверхности патологических элементов кожи предоставлено не было. Местное лечение заключалось в хирургической обработке ран и наложении повязок с антисептическими препаратами. Проводимое лечение позволило получить умеренный положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома и сокращения размеров опухолевых образований кожи голеней. Полученный эффект стал причиной отказа родителей от дальнейшего лечения.

На фоне проводимой в домашних условиях местной терапии растворами антисептиков в декабре 2019 г. произошло изъязвление опухолевых узлов на коже голеней с последующим формированием некроза с гнилостным запахом. На коже шеи в верхней трети справа появилось округлое, болезненное красно-коричневое опухолевое образование размером около 4 см. Данное образование характеризовалось быстрым увеличением в размерах и в течение 2 дней распространилось на заушную область.

В связи с ухудшением состояния 20.01.2020 родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи, которая доставила ребенка в тяжелом состоянии в Краевую детскую клиническую больницу. При осмотре и пальпации правая голень горячая, отечная, по переднелатеральной и переднемедиальной поверхности определялась инфильтрация мягких тканей и множественные язвы диаметром до 6 см, с некрозом без четких границ. На поверхности язв — гнойное отделяемое. Мягкие ткани левой голени в аналогичном состоянии, но размеры язв достигали 9 см в диаметре. Движения в голеностопных и коленных суставах сохранены в полном объеме, безболезненные. Лицо отечное, воспалительный отек распространялся на мягкие ткани подглазничной, височной, щечной околоушно-жевательной, поднижнечелюстной и заушной области справа, глазная щель справа сужена. Кожа над зоной отека синюшно-бордового цвета, напряженная, в складку не собирается, пальпация резко болезненная, признаков флюктуации нет, открывание рта ограничено. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. На коже передней грудной стенки справа и слева — узловатые образования размером до 2×2 см, плотные, умеренно подвижные, болезненные, кожные покровы над образованиями не изменены, флюктуации нет.

22.01.2020 ребенку выполнена РКТ с внутривенным контрастированием, которая позволила выявить объемное образование шеи, мягких тканей головы, надключичной области справа с прорастанием мышечных и сосудистых структур шеи, деформацией ротоглотки. Аналогичные по структуре образования определялись в мягких тканях голеней с начальными проявлениями деструктивных изменений правой большеберцовой кости. Множественные очаговые образования визуализировались в подкожной клетчатке передней грудной

стенки, брюшной и поясничной областях. Отмечалось увеличение размеров ЛУ парааортальных, мезентериальных, паховых и надключичных групп. Кроме того, в нижней трети правой лучевой кости выявлен очаг деструкции размером 23×10 мм, овальной формы, с утолщением кортикального слоя и признаками линейного периостита. Над зоной деструкции — мягкотканый компонент овальной формы с четким, ровным контуром размером 27×18 мм, неоднородной структуры по типу кисты с накоплением контрастного препарата. Аналогичную структуру имели множественные очаговые образования в мягких тканях ягодичной области слева размером 49×40 мм, в мышцах средней трети правого бедра по латеральной поверхности (29×19 мм), в мышцах обеих голеней размеры образований были максимальными — 160×54 мм. В мягких тканях правого предплечья визуализировался ЛУ до 12 мм, в правой подключичной области — ЛУ округлой формы до 21 мм, в области правой голени до 12 мм, паховые с обеих сторон до 31 мм, подвздошные до 34 мм, мезентериальные, парааортальные, забрюшинные — до 15 мм, накапливающие контрастный препарат. Со стороны ОГК и ОБП — без патологических изменений. В брюшной полости и правой плевральной полости — небольшое количество жидкости. По данным РКТ головного мозга отмечены признаки умеренной гидроцефалии, без очаговых образований.

В общем анализе крови (ОАК) лейкоцитоз — $32,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 83 %, лимфоциты — 9 %, моноциты — 4 %, эозинофилы — 4 %, эритроциты — $4,55 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 107 г/л, тромбоциты — $707 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ферритина до 1122,4 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) до 117,6 мг/л, аспаратаминотрансферазы до 67,3 Ед/л, аланинаминотрансферазы до 54,7 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 566 Ед/л, гипоальбуминемия до 33 г/л.

По данным миелограммы из 2 точек признаков опухолевого поражения костного мозга не отмечено.

30.01.2020 проведена биопсия образования передней грудной стенки. При гистологическом исследовании определялись фрагменты жировой и соединительной ткани, содержащие инфильтрат из крупных клеток с обильной амфифильной цитоплазмой, везикулярными ядрами. Хроматин в ядрах был глыбчатым, в части ядер — эозинофильные нуклеолы. Митотическая и апоптотическая активность высокая. Среди клеток опухолевого инфильтрата присутствовали многочисленные макрофаги. По данным иммуногистохимического исследования опухолевые клетки были позитивны по CD30, ALK, Granzyme B и негативны по TIA-1, TdT, EMA. Реактивный компонент опухоли представлен единичными Т- и В-лимфоцитами. Полученная иммуноморфологическая картина была характерна для анapластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), ALK-позитивной.

В отделении детской онкологии по месту жительства больному была начата циторедуктивная ХТ по протоколу NHL-BFM 2004. Дальнейшее лечение включало дексаметазон, циклофосфамид, цитарабин и этопозид. С учетом тяжести состояния больно-

го метотрексат был исключен из блока ХТ. Помимо химиотерапевтического проведено местное хирургическое лечение, которое заключалось в некрэктомии зон сухого некроза, покрывавшего опухолевые изъязвления обеих голеней. Проведенный объем лечения привел к уменьшению болевого синдрома, отеков голеней. После ХТ развилась аплазия кроветворения IV степени, на фоне которой присоединился сепсис, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сопроводительная терапия включала назначение антибиотиков широкого спектра действия. Данные о результатах микробиологического исследования крови и поверхности кожных язв в выписке из истории болезни отсутствовали. Проведенное лечение позволило купировать проявления септического процесса, восстановить показатели ОАК. С учетом невозможности продолжения высокоинтенсивной терапии в клинике по месту жительства ребенок был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

В НИИ ДОиГ больной поступил 06 марта 2020 г. в крайне тяжелом состоянии, в сознании, предъявлял жалобы на боли и отек в области голеней, ограничение движений в нижних конечностях, отек лица, нарушение глотания твердой пищи (рис. 1). При осмотре уровень сознания — легкое оглушение. Признаки интоксикации, инфекционного синдрома. Температура тела — $37,3^\circ\text{C}$. На коже лица и шеи справа обращали на себя внимание некротически измененные мягкие ткани черного цвета с гнойным отделяемым. На границе со здоровыми тканями — демаркационный вал. Аналогичного характера изменения определялись на коже обеих голеней с участками сухого некроза и гнойно-некротическими изменениями. На коже ягодиц и затылка — пролежни размером 2×4 см. Клинические признаки пареза лицевого нерва справа.



Рис. 1. Внешний вид больного Г. при поступлении 06 марта 2020 г.

Fig. 1. Patient G.'s appearance upon admission on March 6, 2020

При пальпации ЛУ шеи размеры были до 1,5 см, безболезненные, подвижные, эластические, не спаяны друг с другом и окружающими тканями. Над- и подключичные, подмышечные, паховые ЛУ с обеих сторон аналогичных свойств. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводные хрипы, отмечалось ослабление дыхания в нижних отделах справа. Частота дыхания — 21/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 108/мин, артериальное давление (АД) — 112/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Край печени пальпировался у реберной дуги. Селезенка не пальпировалась, перкуторно размеры в норме. Стул самостоятельный, 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное.

В ОАК от 06.03.2020 нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты — $51,77 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — $40,44 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 80 г/л, тромбоциты — $506 \times 10^9/\text{л}$).

В НИИ ДООГ выполнена РКТ, результаты которой свидетельствовали об отрицательной динамике в виде увеличения размеров опухолевого образования шеи, протяженность которого при сравнении с исследованием от января 2020 г. увеличилась. Опухоль стала распространяться от заднелатеральной поверхности шеи до крылонебной и шиловосцевидной ямок, с деформацией ротоглотки. Размеры объемных образований мягких тканей обеих голеней увеличились до $19 \times 9 \times 6$ см (объем — 543,78 см³).

С 06.03.2020 отмечено намокание повязок шеи при кормлении. В связи с возможным формированием свища была проведена РКТОГК: в нижней доле правого легкого — инфильтративные изменения. На этом фоне прослеживались воздушные полоски бронхов (воздушная бронхография). Нижняя доля уменьшена в объеме. На других участках легочных полей очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Внутригрудные ЛУ нормальных размеров. Газ в плевральных полостях не определялся. В обеих плевральных полостях небольшое количество жидкости толщиной до 0,4 см (больше слева). Перорально введен раствор ксенетикса (1:10) в количестве

30 мл (из них 10 мл с задержкой в полости рта и началом исследования на глотке). Выявлен небольшой затек контрастного вещества в начальных отделах трахеи, вдоль задней стенки бронха заднего сегмента и верхушечного сегмента верхней доли правого легкого. Деструктивные изменения костных структур на исследуемом уровне не обнаружены (рис. 2).

Для обеспечения энтерального питания больному был установлен назогастральный зонд, при фиброэзофагогастродуоденоскопии пищевод свободно проходит аппаратом, стенки его эластичные, слизистая оболочка гиперемирована, на всем протяжении определяются линейной формы эрозии (в просвете визуализируется назогастральный зонд). Желудок обычной формы и размеров, натощак содержал незначительное количество слизистого содержимого. Слизистая оболочка розового цвета, гладкая, блестящая. Складки полностью расправлялись при инсuffляции, перистальтика активная. В средней трети тела желудка определялся дистальный конец назогастрального зонда. При осмотре препилорического отдела по всей его окружности отмечались многочисленные мелкоочечные эрозии, покрытые гематином, без стигм кровотечения. Кольцо пилоруса смыкалось не полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка ее бархатистая, бледно-розового цвета. Постбульбарные отделы не изменены. Эндоскопическая картина выраженного эрозивного рефлюкс-эзофагита, гастрита тела желудка. Явных дефектов стенки пищевода не обнаружено.

При проведении бронхоскопии 06.03.2020 надгортанник, гортань, трахея и главные бронхи не изменены. В просвете нижнедолевого бронха справа отмечено большое количество желудочно-кишечного и гнойного содержимого, слева — просвет доступных осмотру бронхов широкий, в просвете умеренное количество слизистого содержимого, которое было аспирировано. Проведена санация трахеобронхиального дерева, осложнений нет. Выполнен забор аспириата из нижних дыхательных путей на микробиологическое исследование. Эндоскопическая картина соответствовала аспирации желудочно-

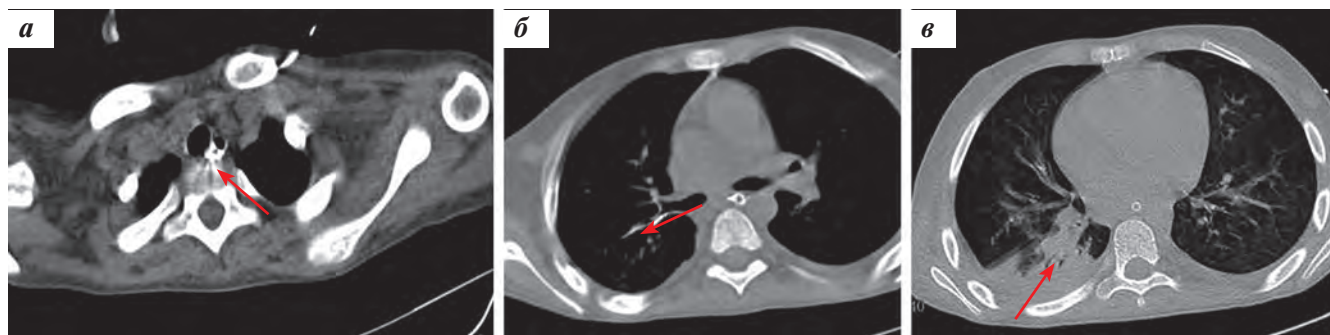


Рис. 2. РКТ ОГК больного Г.: а — стрелкой обозначен затек контрастного вещества в начальных отделах трахеи — трахеопищеводный свищ; б — стрелкой обозначено контрастное вещество в просвете верхушечного бронха, вдоль задней стенки бронха заднего сегмента; в — инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого с наличием воздушной бронхограммы на этом фоне — правосторонняя нижнедолевая аспирационная пневмония (указано стрелкой)

Fig. 2. RCT of the patient G.: а — the arrow indicates the leakage of the contrast agent in the initial sections of the trachea — tracheoesophageal fistula; б — the arrow indicates the contrast agent in the lumen of the apical bronchus, along the posterior wall of the bronchus of the posterior segment; в — infiltrative changes in the lower lobe of the right lung with the presence of an air bronchogram against this background — right-sided lower lobe aspiration pneumonia (indicated by arrow)

кишечным содержимым правой половины бронхиального дерева. Правосторонний гнойный эндобронхит нижнедолевого бронха и его сегментов. Данных за дефект мембранозной стенки трахеи не выявлено.

По результатам цитологического исследования костного мозга и ликвора признаков опухолевого поражения не отмечено.

Учитывая тяжесть состояния, пациенту начата сопроводительная терапия. Вес больного — 35 кг. Эмпирически с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей назначена антибактериальная терапия: меропенем 100 мг/сут за 3 введения, внутривенная (в/в) продленная 3-часовая инфузия в комбинации с даптомицином 7 мг/кг 1 р/сут в/в капельно в течение 1 ч. Дополнительно в схему лечения добавлены вориконазол в/в (в первые сутки 6 мг/кг 2 р/сут, со вторых суток 4 мг/кг 2 р/сут), сульфаметоксазол + триметоприм в/в. Проводилась заместительная гемокомпонентная терапия (эритроцитная взвесь, альбумин человеческий, иммуноглобулин человека нормальный), инфузионная терапия, парентеральное питание.

По результатам микробиологического исследования аспирата из нижних дыхательных путей: *Candida albicans* — 10^5 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* — 10^5 КОЕ/мл, *Lactobacillus rhamnosus* — 10^4 КОЕ/мл.

В связи с невозможностью проведения интенсивной противоопухолевой терапии, с учетом крайне тяжелого состояния больного по жизненным показаниям были введены активный в отношении АККЛ препарат винбластин 6 мг/м² (06.03.2020) и брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг (13.03.2020).

После проведенного лечения наблюдалось некоторое уменьшение отека мягких тканей голеней, снижение лейкоцитоза до 5×10^9 /л.

С 14.03.2020 отмечено появление фебрильной лихорадки, в связи с чем произведена коррекция антибактериальной терапии: эмпирически назначен линезолид в дозе 10 мг/кг 3 р/сут в/в капельно (отмена даптомицина), добавлен амикацин 15 мг/кг 1 р/сут в/в капельно, в прежних дозах продолжены меропенем, вориконазол и сульфаметоксазол + триметоприм. Повторно взяты образцы крови для микробиологического исследования. По результатам получен рост полирезистентной грамотрицательной флоры (*Acinetobacter baumannii*).

17.03.2020, учитывая тяжесть состояния ребенка, для обеспечения энтерального питания в условиях операционной произведено наложение гастростомы. Повторно выполнена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) и забор биоматериала на микробиологическое исследование.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось. 18.03.2020 повторно взята кровь на гемокультивирование. 19.03.2020 в связи с сохранением фебрильной лихорадки, нарастанием уровня СРБ до 226 г/л, прокальцитонина до 3 нг/мл на фоне аплазии кроветворения начата стимуляция гранулоцитопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ).

По результатам микробиологического исследования БАЛ (заключение от 20.03.2020) получен рост *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* с экстремальными фенотипами резистентности XDR. Чувствительность была представлена согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). Устойчивость была отмечена у обоих возбудителей к карбапенемам (минимальные подавляющие концентрации > 8), цефалоспорином 3-го и 4-го поколений, фторхинолонам, аминогликозидам, ингибиторозащищенным пенициллинам (ампициллину/сульбактаму, тикарциллину/клавулановой кислоте, пиперациллину/тазобактаму), сульфаметоксазолу + триметоприму, тетрациклину (*у Acinetobacter baumannii*). *Klebsiella pneumoniae* сохраняла чувствительность только к тигециклину. Определение чувствительности к колистину/полимиксину В не проводилось. Также мы не имели данных о способности выделенными возбудителями продуцировать карбапенемазы — ферменты, разрушающие карбапенемы. Хотя вероятность такой продукции была крайне высокой.

Произведена коррекция антибактериальной терапии: отменены меропенем и амикацин, назначены полимиксин В 2,5 мг/кг/сут в 2 введения в/в капельно в течение 1,5 ч и тигециклин 1,2 мг/кг 2 р/сут в/в капельно в течение 1 ч.

22.03.2020 в 22:00 отмечено резкое ухудшение состояния пациента в виде нарастания явлений дыхательной недостаточности, одышка с втяжением межреберных промежутков, снижением сатурации до 82–84 %, снижением pO_2 по данным кислотно-щелочного состояния крови, пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В 23:35 развилась брадикардия до 45–50/мин, АД не определялось, начаты реанимационные мероприятия, инотропная поддержка (норадреналин 1 мкг/кг/мин), на этом фоне восстановлен синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 170/мин, АД — 140/84 мм рт. ст. Инотропная поддержка продолжена (норадреналин 0,5 мкг/кг/мин).

Проводимое лечение включало санационные бронхоскопии, антибактериальную и противогрибковую терапию, стимуляцию кроветворения Г-КСФ.

С учетом сохраняющейся клинической картины септического шока, резистентного к проводимой поликомпонентной интенсивной терапии, выполнена серия операций экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). К моменту начала ЭКД состояние больного расценивалось как крайне тяжелое, пациент нуждался в протезировании функций жизненно важных органов (ИВЛ в связи с острой дыхательной недостаточностью, вазопрессорная поддержка в связи с острой сердечной и острой сосудистой недостаточностью, заместительная почечная терапия в связи с острой почечной недостаточностью (ОПН)).

Принимая во внимание сочетание грамотрицательного септического шока с необходимостью постоянной вазопрессорной поддержки и персистирующий синдром

полиорганной недостаточности, включая анурическую нормокалиемическую ОПН, ЭКД включала чередуемые операции селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС) и гемодиафильтрацию в продленном режиме.

С учетом выраженной тромбоцитопении (уровень тромбоцитов — $13\text{--}36 \times 10^9/\text{л}$) все операции ЭКД выполняли без дополнительного введения антикоагулянтов.

В качестве сорбента ЛПС использовали отечественные колонки «Токсипак» с гемосорбентом, состоящим из гранул размером 150–200 мкм на основе инертной матрицы, с которой ковалентно связаны синтетические лиганды, специфичные к ЛПС грамотрицательных бактерий. Перфузия проводилась со скоростью кровотока 70 мл/мин. Объем перфузии рассчитывали до достижения 2 объемов циркулирующей крови. Выполнено 3 операции селективной сорбции ЛПС.

Гемодиафильтрацию осуществляли с использованием комплектов КИТ 4 для продолженной гемодиафильтрации. Скорость кровотока составляла 130 мл/мин, скорость подачи диализата и субституата — по 800–1000 мл/ч, скорость ультрафильтрации — 20–35 мл/ч. Продолжительность процедур варьировала от 5 до 14 ч и определялась необходимостью выполнения других лечебных и/или диагностических мероприятий. Суммарно проведено 6 операций гемодиафильтрации. Тромботических или геморрагических осложнений, обусловленных операциями ЭКД, не отмечено.

С учетом сохраняющегося течения сепсиса, отсутствия динамики на фоне проводимой антибактериальной терапии, произведена коррекция терапии: отмена линезолида, амикацина, вориконазола, тигециклина, назначение с учетом возможной продукции *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаз и отсутствия данных об их типе цефтазидима/авибактама 62,5 мг/кг 3 раза в/в капельно в течение 2 ч (воздействие на сериновые карбапенемазы OXA-48, KPC и др.) и азтреонама 30 мг/кг 3 р/сут в/в (воздействие на металло-β-лактамазы типа NDM и др.), даптомицина 6 мг/кг 1 р/сут в/в (выделение из крови, взятой из центрального венозного катетера, метициллинрезистентного *Staphylococcus epidermidis* — MRSE), полимиксина В (воздействие против *XDR Acinetobacter baumannii*). Учитывая обширное поражение (некроз) кожных покровов лица, голени и отсутствие антианаэробной активности у вышеуказанных препаратов назначен метронидазол 22,5 мг/кг/сут в 3 введения. В целях эрадикации *Candida albicans* назначен противогрибковый препарат с фунгицидной активностью — каспофунгин (пациент в нейтропении с предшествующим лечением азолами).

Проводимая комплексная терапия привела к снижению СРБ до 32,7 г/л, повышению лейкоцитов в ОАК до $2 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин составлял 0,7 нг/мл.

С 28.03.2020 отмечено развитие подкожной эмфиземы на грудной стенке, руках, больше слева, выполнена бронхоскопия: эндоскопическая картина подозрительная в отношении дефекта правого главного бронха. В тот же день состояние ребенка прогрессивно ухудшилось, отмечена выраженная гипоксия SpO_2 — 50 %, лактат крови — 12 мг/л. Гемодинамика нестабильная на фоне проводимой инотропной поддержки (норадреналин 0,5–0,7 мкг/кг/мин, адреналин 0,2–0,3 мкг/кг/мин), эпизоды брадикардии с переходом в асистолию. Начаты реанимационные мероприятия. На фоне продолжающихся реанимационных мероприятий сердечная деятельность не восстанавливалась, на кардиомониторе асистолия, пульсация на магистральных сосудах не определялась, зрачки широкие, выраженный акроцианоз. Констатирована биологическая смерть пациента.

Таким образом, окончательный клинический диагноз: АККЛ, ALK-позитивная с поражением кожи и мягких тканей шеи справа, лица, обеих голени с признаками распада, ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства, правой большеберцовой кости. IV стадия. Высокий риск.

Осложнения основного клинического диагноза: флегмона мягких тканей височной, околоушно-жевательной, щечной, подчелюстной, позадишной, шейной областей справа. Язвенно-некротические поражения кожи обеих голени. Подкожная эмфизема передней грудной стенки и руки слева. Двусторонняя пневмония. Респираторный дистресс-синдром. Сепсис. Септический шок. Полиорганная недостаточность (печеночная, почечная, дыхательная).

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует прогрессивное развитие высокозлокачественной АККЛ с первичным поражением кожи и генерализацией опухолевого процесса, с распространением на подлежащие мягкие ткани и кости. По мере опухолевой прогрессии происходило изъязвление кожных поражений с присоединением полирезистентных возбудителей, устойчивых к проводимой терапии, приведших к развитию сепсиса и полиорганной недостаточности, несмотря на весь спектр проводимой терапии. Основным ограничивающим фактором для проведения программной высокоэффективной химиотерапии был скомпрометированный инфекционный статус пациента, обусловленный длительным периодом установления клинического диагноза. С момента появления первых симптомов заболевания до получения иммуноморфологического варианта опухоли прошло 4 мес, в результате чего опухолевый процесс был диагностирован на IV стадии. Многократные госпитализации больного в хирургические и терапевтические стационары и ОРИТ привели к присоединению полирезистентной микрофлоры, персистенция которой неизбежно влечет летальный исход в постхимиотерапевтическом периоде. Приведенный клинический пример больного Г. подтверждает мировые данные о необходимости как ранней диагностики лимфом, так и недопустимости длительного нахождения пациента на диагностическом этапе в различных отделениях стационара [8, 9].

Среди факторов, определяющих вероятность летального исхода при сепсисе, особенно важно чис-

ло органов и систем, дисфункция которых произошла в ходе течения септического процесса. Так, при нарушении функции 1–2 органов летальность составляет 1–11 %, при дисфункции 2–3 – 30–54 %, при 4 и более – 70–75 %. Дополнительными факторами, повышающими фатальный исход, являются высокие показатели лактата крови и уровень прокальцитонина (> 10 нг/мл) [10].

В представленном клиническом случае имели место признаки синдрома системного воспалительного ответа (лихорадка – температура тела более $38,3^{\circ}\text{C}$), тахикардия, видимые отеки или положительный водный баланс (задержка жидкости) > 20 мл/кг/сут; воспалительные изменения: высокий лейкоцитоз, СРБ и прокальцитонин плазмы, нарушения гемодинамики, требующие инотропной поддержки, тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$). Нарушения тканевой перфузии: повышение лактата

(> 10 ммоль/л), а также основное заболевание, отсутствие возможности проведения специальной терапии привели к летальному исходу [11].

Существующие рекомендации и представленный клинический случай свидетельствуют о том, что крайне важно выполнять микробиологические исследования крови с возможностью идентификации возбудителя до вида и определять его чувствительность к антибактериальным препаратам [12, 13]. В медицинскую документацию следует вносить информацию о результатах ранее проведенных микробиологических исследований, характере и длительности проводимой антибактериальной терапии.

Мультидисциплинарный подход в лечении ИО, вызванных полирезистентной микрофлорой, с возможностью применения экстракорпоральных методов и разработкой новых антибактериальных средств, возможно, улучшат результаты терапии больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–42. [Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatra. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(4):35–42. (In Russ.).]
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–54. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health* 2020;3(2):149–154. (In Russ.).]
- Zajac-Spychala O., Wachowiak J., Szmydki-Baran A., Hutnik L., Salamonowicz M., Matysiak M., Czyzewski K., Wysocki M., Zalas-Wieczek P., Malas Z., Badowska W., Gryniowicz-Kwiatkowska O., Czajnska-Deptula A., Kulicka E., Dembowska-Baginska B., Perek D., Semczuk K., Dzierzanowska-Fangrat K., Ociepa T., Bartnik M., Chelmecka-Wiktorczyk L., Balwier W., Klepacka J., Irga-Jaworska N., Bien E., Adamkiewicz-Drozynska E., Urbanek-Dadela A., Karolczyk G., Pierlejewski F., Mlynarski W., Plonowski M., Krawczyk-Rybak M., Stolpa W., Sobol G., Tomaszewska R., Szczepanski T., Gamrot Z., Woszczyk M., Wieczorek M., Kowalczyk J., Styczynski J. Infectious complications in children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):124–32. doi: 10.1080/10428194.2018.1466293.
- Pancera C.F., da Costa C.M., Hayashi M., Gutierrez R., Lamelas Y., de Camargo B. Severe sepsis and septic shock in children with cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(4):439–43. doi: 10.1590/s0104-42302004000400037.
- Barak A.B., Ehasid R., Itzhak O.B., Arie Y.B., Zaidman I., Haimi M., Bar-Joseph G., Arush M.B. Infant anaplastic lymphoma: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(5):379–85. doi: 10.1080/08880010701370048.
- Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдоллина Э.Р., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Семенова Н.В., Слепакова С.А., Шепотайлова Н.В., Стребкова В.В., Рыбина Н.А., Яранцева Н.З., Перевалова Е.Ю., Розанова С.М., Наговицина С.Г., Молдовану М.Г., Насыбуллова З.З., Архипенко М.В., Шахмурадян Р.М., Нижегородцева И.А., Варибрус Е.В., Александрова И.А., Лазарева А.В., Крыжановская О.А., Маркелова Н.Н., Чернявская Ю.Л., Лебедева Е.В., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Смолькова Ю.Е., Зиновьев Д.Ю., Итеева Л.Н., Блинова Г.Ю., Зубарева Н.А., Витязева В.П., Плаксина М.Г., Куцевалова О.Ю., Панова Н.И., Суборова Т.Н., Полухина О.В., Ворошилова Т.М., Чурикова Е.М., Москвитина Е.Н., Кречикова О.И., Петрова Т.А., Мартынова Н.М., Хохлова К.О., Гудкова Л.В., Быконя С.А., Хохлявина Р.М., Шпилкина Л.В., Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А., Молчанова И.В., Звонарева О.В., Корнилова П.А., Крянга В.Г., Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия* 2019;21(2):171–80. doi: 10.36488/сма.2019.2.171-180. [Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., Mikotina A.V., Kuzmenkov A.Yu., Dekhnic A.V., Kozlov R.S., Semyonova N.V., Slepakova S.A., Shepotajlova N.V., Strebkova V.V., Rybina N.A., Yaranцева N.Z., Perevalova E.Yu., Rozanova S.M., Nagovicina S.G., Moldovanu M.G., Nasybullova Z.Z., Arkhipenko M.V., Shakhmuradyan R.M., Nizhegorodceva I.A., Varibus E.V., Aleksandrova I.A., Lazareva A.V., Kryzhanovskaya O.A., Markelova N.N., Chernyavskaya Yu.L., Lebedeva E.V., Kirillova G.Sh., Bekker G.G., Popova L.D., Elokhina E.V., Smol'kova Yu.E., Zinov'ev D.Yu., Ityayeva L.N., Blinova G.Yu., Zubareva N.A., Vityazeva V.P., Plaksina M.G., Kucevalova O.Yu., Panova N.I., Suborova T.N., Polukhina O.V., Voroshilova T.M., Churikova E.M., Moskvitina E.N., Krechikova O.I., Petrova T.A., Mart'yanova N.M., Khokhlova K.O., Gudkova L.V., Bykonya S.A., Khokhlyavina R.M., Shpil'kina L.V., Burasova E.G., Khrebtovskaya V.A., Molchanova I.V., Zvonaryova O.V., Kornilova P.A., Kryanga V.G., Portnyagina U.S., Shamaeva S.Kh., Popov D.A., Vostrikova T.Yu. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):171–80. (In Russ.).]
- Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климо Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организа-

- ции «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». Вестник анестезиологии и реаниматологии 2020;17(1):52–83. doi: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamysheva D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Yu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edelshtein M.V., Yakovlev S.V. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of anesthesiology and resuscitation 2020;17(1):52–83. (In Russ.)].
8. Shen D., Song H., Zhang J., Liao C., Wang Y., Fang M., Tang Y. Treatment of Relapsed and Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma With ALK-Specific Tyrosine Kinase Inhibitor in Children: A Case Series. J Pediatr Hematol Oncol 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002137. PMID: 33661174. Online ahead of print.
 9. Wali R., Anjum S., Amjad A., Shaheen N., Khan S.J. Frequency of Infectious Mortality at the End of Induction Chemotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma Patients: Findings From a Tertiary Care Cancer Center. Cureus 2021;13(2):e13208. doi: 10.7759/cureus.13208.
 10. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flori H.R., Inwald D.P., Nadel S., Schlapbach L.J., Tasker R.C., Argent A.C., Brierley J., Carcillo J., Carrol E.D., Carroll C.L., Cheifetz I.M., Choong K., Cies J.J., Cruz A.T., De Luca D., Deep A., Faust S.N., De Oliveira C.F., Hall M.W., Ishimine P., Javouhey E., Joosten K.F.M., Joshi P., Karam O., Kneyber M.C.J., Lemson J., MacLaren G., Mehta N.M., Møller M.H., Newth C.J.L., Nguyen T.C., Nishisaki A., Nunnally M.E., Parker M.M., Paul R.M., Randolph A.G., Ranjit S., Romer L.H., Scott H.F., Tume L.N., Verger J.T., Williams E.A., Wolf J., Wong H.R., Zimmerman J.J., Kissoon N., Tissieres P. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020;21(2):52–106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
 11. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
 12. Zajac-Spychala O., Wachowiak J., Szmydki-Baran A., Hutnik L., Salamonowicz M., Matysiak M., Czyzewski K., Wysocki M., Zalas-Wiecek P., Malas Z., Badowska W., Gryniowicz-Kwiatkowska O., Czajnska-Deptula A., Kulicka E., Dembowska-Baginska B., Perek D., Semczuk K., Dzierzanowska-Fangrat K., Ociepa T., Bartnik M., Chelmecka-Wiktorczyk L., Balwierz W., Klepacka J., Irga-Jaworska N., Bien E., Adamkiewicz-Drozynska E., Urbanek-Dadela A., Karolczyk G., Pierlejewski F., Mlynarski W., Plonowski M., Krawczuk-Rybak M., Stolpa W., Sobol G., Tomaszewska R., Szczepanski T., Gamrot Z., Woszczyk M., Wieczorek M., Kowalczyk J., Styczynski J. Infectious complications in children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. Leuk Lymphoma 2019;60(1):124–32. doi: 10.1080/10428194.2018.1466293.
 13. Michos A., Dessypris N., Pourtsidis A., Moschovi M., Polychronopoulou S., Athanasiadou-Piperopoulou F., Kalmanti M., Syriopoulou V.P., Mavrouli M.D., Petridou E.T. Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case-control study. Cancer Causes Control 2009;20(5):795–802. doi: 10.1007/s10552-009-9294-2.

Статья поступила в редакцию: 25.03.2021. Принята в печать: 24.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 25.03.2021. Accepted for publication: 24.04.2021.

Радикальная резекция опухоли с пластикой сосуда ксеноперикардом как часть комплексной терапии у пациента со вторым рецидивом нефробластомы. Описание клинического случая и обзор литературы

Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Швецов, А.Н. Зайцева, А.А. Трушин, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян,
А.Н. Ананьев, А.А. Захаренко, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Нина Нодариевна Гургенидзе nina.n.gurgenidze@gmail.com

Несмотря на благоприятный прогноз у большинства больных с нефробластомой (НБ), существуют отдельные подгруппы, в которых результаты лечения значительно ниже, в частности пациенты с рецидивом заболевания группы сверхвысокого риска. Учитывая предлеченность, в этой группе особенно важна радикальность хирургической резекции опухоли.

В статье представлен клинический случай лечения пациента 9 лет, у которого развился 2-й рецидив НБ с вовлечением нижней полой вены. В рамках комплексной терапии выполнена радикальная резекция опухоли с удалением пораженного участка сосуда и его пластикой ксеноперикардом. При контрольном обследовании не выявлено данных за продолженный рост опухоли, имплант сохраняет состоятельность.

Данный клинический случай демонстрирует возможность успешной пластики крупного сосуда у ребенка для достижения необходимой радикальности хирургического вмешательства.

Ключевые слова: нефробластома, рецидив, хирургическое лечение, пластика сосудов, сосудистый имплант

Для цитирования: Гургенидзе Н.Н., Швецов А.Н., Зайцева А.Н., Трушин А.А., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Ананьев А.Н., Захаренко А.А., Пунанов Ю.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Радикальная резекция опухоли с пластикой сосуда ксеноперикардом как часть комплексной терапии у пациента со вторым рецидивом нефробластомы. Описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):117–22.

A radical tumor resection and vascular plastic with xenopericardium as part of complex therapy in a patient with second relapse of nephroblastoma. Case report and literature review

N.N. Gurgenidze, A.N. Shvetsov, A.N. Zaytseva, A.A. Trushin, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan,
A.N. Ananyev, A.A. Zakharenko, Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

In spite of a relatively good prognosis of most patients with nephroblastoma, there are some subgroups characterized by different unfavorable prognostic factors, in which the overall prognosis is much worse. In particular, this can be applied to patients with very high risk relapse. As in these cases the tumor is often resistant to most chemotherapy modalities, the quality of surgical control is of utmost importance.

We present a case of a 9-year-old patient with second local nephroblastoma relapse involving a large portion of inferior vena cava. During the course of complex therapy a radical surgical resection with vascular plastic by xenopericardium implant was performed. The follow-up, albeit short, yields no signs of disease progression or graft malfunction.

This case demonstrates the possibility of successful vascular plastic in a child with relapsed tumor. This method may allow more radical tumor resection.

Key words: nephroblastoma, relapse, surgery, vascular plastic, vascular implant

For citation: Gurgenidze N.N., Shvetsov A.N., Zaytseva A.N., Trushin A.A., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Ananyev A.N., Zakharenko A.A., Punanov Yu.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. A radical tumor resection and vascular plastic with xenopericardium as part of complex therapy in a patient with second relapse of nephroblastoma. Case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):117–22.

Информация об авторах

Н.Н. Гургенидзе: врач-детский хирург отделения хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: nina.n.gurgenidze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0516-9668>

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

А.Н. Зайцева: врач-детский хирург отделения хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: m.d.zaytseva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5953-8938>

А.А. Трушин: врач-онколог, хирург, заведующий онкологическим отделением № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: anton.trushin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>

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

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

А.Н. Ананьев: врач-хирург, заведующий хирургическим отделением № 6 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: alananyev@yandex.ru

А.А. Захаренко: д.м.н., руководитель отдела онкохирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: 9516183@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

А.Д. Кулагин: д.м.н., директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Information about the authors

N.N. Gurgenedze: Pediatric Surgeon Surgical Department Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: nina.n.gurgenedze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0516-9668>

A.N. Shvetsov: Head of the Surgery Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9052557239@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

A.N. Zaytceva: Pediatric Surgeon Surgical Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: m.d.zaytceva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5953-8938>

A.A. Trushin: Oncologist, Surgeon, Head of the 1st Oncology Department of Surgery and Emergency Medicine Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: anton.trushin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>

I.V. Kazantsev: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Teaching Fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

A.N. Ananyev: Surgeon, Head of the 6th Surgical Department of Surgery and Emergency Medicine Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: alananyev@yandex.ru

A.A. Zakharenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Surgery and Emergency Medicine Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9516183@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

A.D. Kulagin: Dr. of Sci. (Med.), Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Вклад авторов

Н.Н. Гургенидзе: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

А.Н. Швецов, А.Н. Зайцева, А.А. Трушин: разработка дизайна статьи, ведение больных

И.В. Казанцев: разработка дизайна статьи, ведение больных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

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

А.Н. Ананьев: ведение больных, научная редакция статьи

Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.N. Gurgenedze: article design development, patients' management, scientific data analysis, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

A.N. Shvetsov, A.N. Zaytceva, A.A. Trushin: article design development, patients' management

I.V. Kazantsev: article design development, patients' management, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.G. Gevorgyan, A.A. Zakharenko: patients' management, article design development, writing the text of the article

A.N. Ananyev: patients' management, writing the text of the article

Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya: article design development, 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.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность профессору медицинского факультета и заведующему отделением детской онкологии и гематологии Университетской клиники Саарланда Норберту Графу за консультацию и помощь в определении тактики лечения пациента

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Norbet Graf, Professor and Head of Pediatric Hematology and Oncology Department of Saarland University for sharing his knowledge and helping to choose an optimal treatment tactics in relapsed patient.

Введение

Около 5 % всех детских злокачественных новообразований приходится на опухоли почки и более 90 % из них представлены нефробластомой (НБ) [1]. Несмотря на то, что при использовании программ комплексной терапии, выживаемость пациентов с НБ достигает 90 %, существуют группы неблагоприятного прогноза, результаты в которых значительно хуже [2]. Следует также отметить, что прогноз при рецидиве НБ остается неблагоприятным и долгосрочная выживаемость варьирует от 10–15 % до 70–80 % в зависимости от наличия факторов риска и ранее проводимой терапии [3]. Противорецидивная терапия зависит от группы риска, к которой относится пациент, и может варьировать по интенсивности [4]. Общепринятой тактики при 2-м рецидиве и более не существует. Тем не менее в рамках существующей концепции противорецидивной терапии подчеркивается важность радикального удаления опухоли [3], которое может затрудняться рядом факторов, в том числе вовлечением магистральных сосудов, что при первичной опухоли фиксируется в 4–10 % случаев. Как правило, опухоль прорастает в просвет сосуда с формированием опухолевого тромба [5]. Внешнее сдавление и инфильтрация крупных сосудов описываются сравнительно редко [6], а при экстракции опухолевого тромба при НБ методы протезирования и пластики сосудов обычно не применяются [7]. То же можно сказать об использовании сосудистых имплантов, которые применяются у взрослых пациентов в случае вовлечения магистральных сосудов в опухоль и невозможности их выделения [8]. В детской хирургии этот метод достаточно редок, что в первую очередь связано с возможностью деформации сосуда у растущего ребенка [4].

Мы приводим клинический случай лечения пациента со 2-м ранним рецидивом НБ, у которого в рамках комплексной терапии выполнены радикальное удаление опухоли и пластика дефекта нижней полой вены (НПВ) с использованием ксеноперикарда.

Описание клинического случая

Пациент Р., 9 лет. При плановом медицинском осмотре в возрасте 7 лет у ребенка было выявлено образование. По данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости в проекции верхнего полюса правой почки определялось округлой формы образование, с четкими бугристыми контурами, размерами 80 × 73 × 52 мм, выходящее за границы капсулы почки и неоднородно накапливающее контрастное вещество. Данное образование вплотную прилежало к правому куполу диафрагмы и печени, смещая и деформируя ее. В просвете

правой почечной вены определялся опухолевый тромб, пролабирующий в НПВ и перекрывающий до 2/3 ее просвета. По данным КТ органов грудной клетки признаков поражения легких не выявлено. Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) не проводилась. Первым этапом выполнено хирургическое лечение. В ходе оперативного вмешательства при выделении опухоли, расположенной в верхнем полюсе правой почки, произошел ее разрыв. До этапа нефроуретерэктомии на НПВ ниже и выше почечных вен наложены зажимы, выполнено рассечение вены и удален опухолевый тромб с последующим ее ушиванием. По данным морфологического исследования удаленная опухоль соответствовала смешанному типу НБ и относилась к группе промежуточного риска. Лечение выполнялось по протоколу SIOP 2001 (AVD). После завершения ПХТ лучевая терапия (ЛТ) не проводилась.

Через 7 мес после завершения лечения при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены объемные образования в ложе опухоли и воротах печени. По данным КТ объемное образование в воротах печени имело размеры 72 × 65 × 64 мм, а в ложе опухоли — 20 × 26 × 20 мм. Признаков поражения легких не обнаружено. Первичные гистологические препараты пересмотрены в референс-центре. Выявлены признаки диффузной анаплазии. Локальную стадию при пересмотре определить не удалось в связи с дефектами подготовки материала, а также отсутствием в протоколе операции подробных сведений о способе удаления тромба НПВ и маркировки краев его резекции. Проведено противорецидивное лечение по протоколу SIOP RTSG 2016 для группы ВВ. После первых 2 блоков ПХТ (ICE) в отделении трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой проведен забор стволовых клеток костного мозга, а после 3-го и 4-го курсов достигнута полная ремиссия и выполнена высокодозная консолидация с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Рекомендована ЛТ на парааортальные области, которая, к сожалению, по месту жительства не была проведена.

Через 8 мес после завершения противорецидивной терапии при плановом обследовании по данным КТ выявлены признаки 2-го локального рецидива заболевания. В области удаленной правой почки определялось накапливающее контрастное вещество объемное образование размерами 16 × 12 мм, которое вплотную прилежало к НПВ, смещая и деформируя ее (рис. 1). Для дальнейшего лечения пациент вновь направлен в клинику НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой. При определении тактики терапии проведена заочная консультация с руководителем протокола SIOP RTSG 2016, профессором Норбертом Графом. По результатам консультации принято реше-

ние о необходимости выполнения оперативного лечения с критерием R0-резекции опухоли. Выполнена лапаротомия, иссечение жировой клетчатки в ложе удаленной почки, выделение образования $3,0 \times 2,0$ см. Отмечался инвазивный рост опухоли в стенку НПВ в проекции рубца после тромбэктомии, полуциркулярно на 2/3 диаметра вены. Проведена резекция стенки НПВ с опухолью, удаление визуализируемых лимфатических узлов (ЛУ), пластика дефекта НПВ с использованием ксеноперикарда (рис. 2). По данным морфологического исследования подтвержден рецидив НБ. Опухолевых клеток в краях резекции и признаков поражения ЛУ не выявлено. В послеоперационном периоде пациент находился в отделении интенсивной терапии в течение 2 сут. На 2-е сутки удален дренаж. С первых суток проводилось пероральное питание. Стабилизация показателей С-реактивного белка и лейкоцитоза отмечена на 3-и сутки. Швы сняты на 8-е сутки. При динамическом УЗИ на 3-и и 7-е сутки признаков тромбоза НПВ не выявлено, скорость кровотока удовлетворительная. В дальнейшем проведена ЛТ на правую половину брюшной полости и 5 циклов противорецидивной ПХТ на основе иринотекана. При рестадировании через 3 мес после оперативного вмешательства по данным КТ в ложе удаленной правой почки дополнительных образований и участков патологической фиксации контрастного препарата не определяется. НПВ полностью контрастируется, участков деформации не визуализируется (рис. 3).

Обсуждение

Данный клинический случай характеризуется рядом особенностей. Следует отметить отклонение от рекомендаций протокола в ходе первичного лечения. В первую очередь это отсутствие предоперационной химиотерапии, несмотря на исходную КТ-картину, характерную для НБ, и выявление КТ-признаков тромбоза НПВ. Сокращение объема опухолевого тромба, которое, как правило, наблюдается на фоне предоперационной ПХТ [5], и уменьшение размера

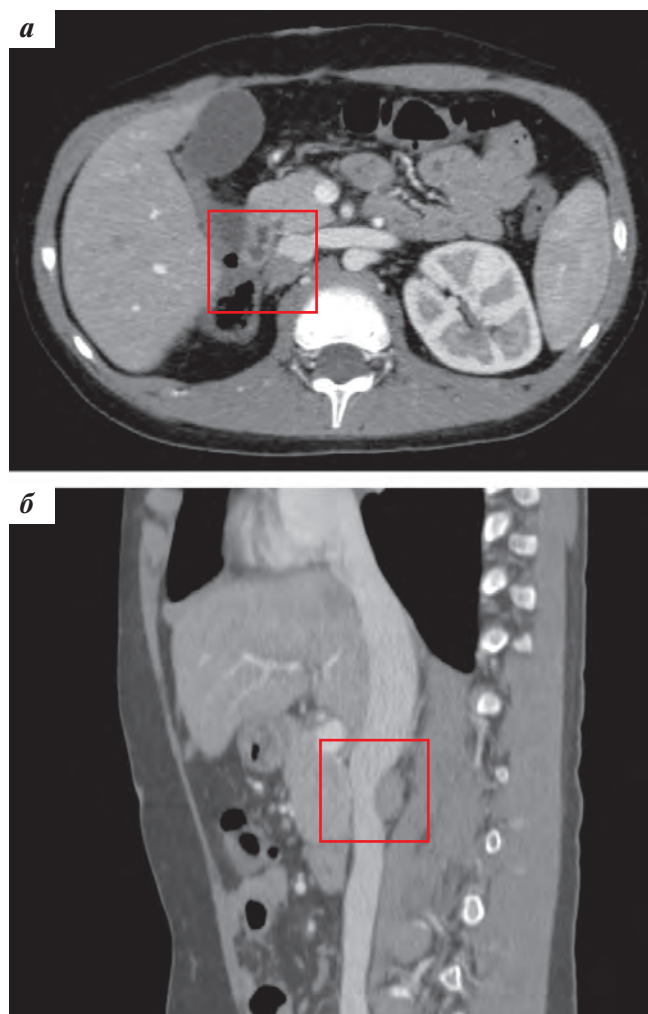


Рис. 1. КТ-картина на момент 2-го рецидива НБ: а – горизонтальная проекция; б – сагиттальная проекция

Fig. 1. CT scan at 2nd relapse: а – horizontal plane; б – sagittal plane

опухоли могли позволить выполнить более эффективное вмешательство, снизив риск локального рецидива и, возможно, избежать в последующем опухолевой инфильтрации рубца НПВ. В результате ошибочной

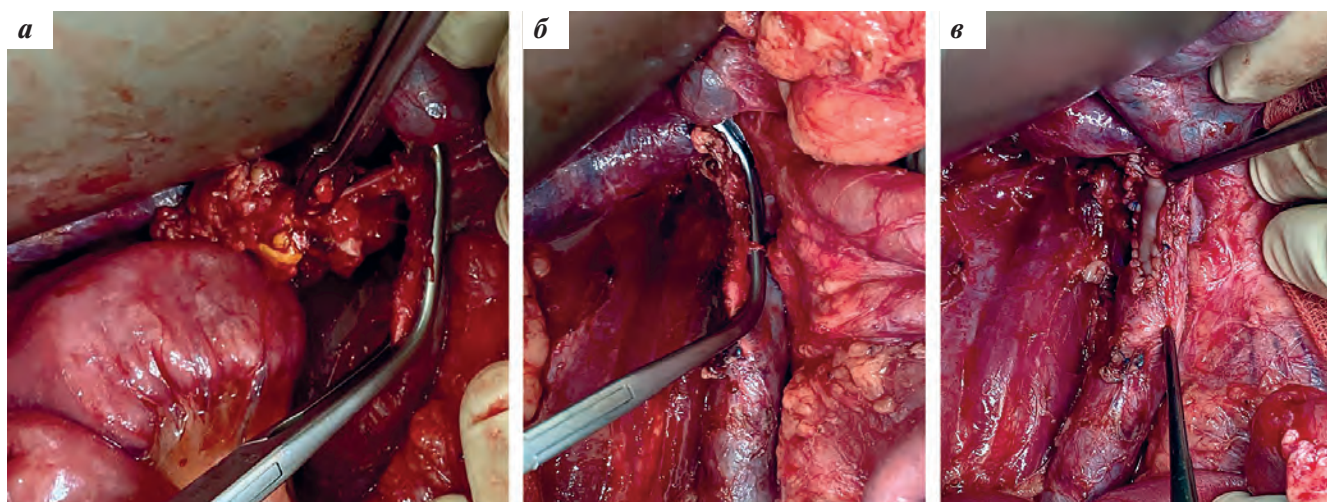


Рис. 2. Ход операции: а – выделение опухоли и определение краев резекции НПВ; б – резекция опухоли и стенки НПВ; в – пластика НПВ

Fig. 2. Operation course: а – tumor separation and planning of inferior vena cava resection margins; б – tumor resection with involved venous wall; в – inferior vena cava plastic

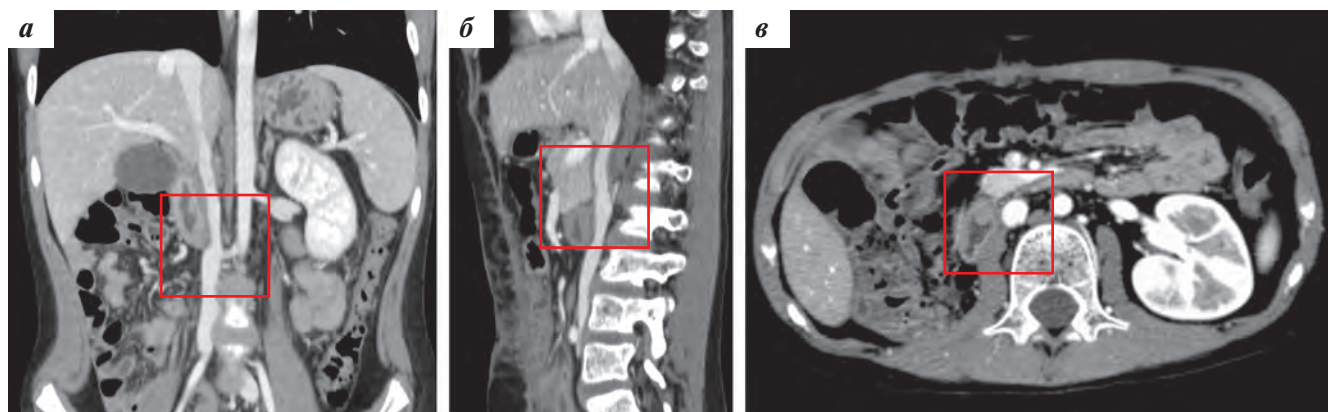


Рис. 3. Данные КТ через 3 мес после оперативного лечения в 3 проекциях: а — фронтальная; б — сагиттальная; в — горизонтальная

Fig. 3. CT scan data 3 months after surgery: а — frontal plane; б — sagittal plane; в — horizontal plane

морфологической стратификации пациент, исходно относившийся к группе высокого риска, получал программу терапии для группы среднего риска. Кроме того, не выполнена ЛТ, которая была показана в связи с исходной локальной стадией заболевания и интраоперационным разрывом опухоли. Учитывая многочисленные отклонения от стандарта лечения, возникли сложности при выборе тактики противорецидивной терапии. Несмотря на результаты пересмотра препаратов и неполное соответствие критериям группы ВВ [4], с учетом сравнительно высокой вероятности успеха системной терапии у «недолеченных» пациентов даже при неблагоприятном морфологическом варианте [3], было принято решение о проведении противорецидивной терапии по схеме ICE. После достижения ответа на терапию 2-й линии выполнена высокодозная химиотерапия, которая может быть эффективной в отдельных группах пациентов с рецидивом заболевания [9]. При 2-м рецидиве принято решение об использовании оставшихся потенциально эффективных методов лечения. В частности активность режимов химиотерапии на основе иринотекана продемонстрирована у ряда пациентов с рецидивом НБ [10], а сравнительная высокая эффективность ЛТ при первом локальном рецидиве исходно локализованной опухоли с диффузной анаплазией [11] оправдывала применение данного метода при 2-м локальном рецидиве. Особенно важным условием потенциального успеха этих методов у предлеченного пациента была радикальность хирургической резекции опухоли [3], которая затруднялась вовлечением стенки НПВ в зоне ранее выполнявшегося оперативного вмешательства.

Существует сравнительно мало литературных данных об использовании методов реконструкции сосудов с использованием имплантов у детей. Большинство материалов представлено единичными клиническими случаями. Кроме того, крайне редко описывается использование данного метода у пациентов с НБ, что обусловлено как особенностями поражения сосудов, так и тем, что данное заболева-

ние чаще встречается у детей младше 4 лет [1], что затрудняет применение имплантов. Описана серия из 4 клинических случаев, в рамках которой использована пластика НПВ с применением политетрафторэтиленовых имплантов у детей с забрюшинными опухолями, охватывающими НПВ [12]. Ребенку в возрасте 15 месяцев выполнена реконструкция политетрафторэтиленовым имплантом НПВ, период наблюдения составил 43 мес, при исследованиях сосудов в динамике признаков тромбоза, снижения кровотока в зоне имплантации не определялось. Вторым ребенком в возрасте 11 лет с использованием того же материала при пластике уже с менее благоприятным прогнозом, через 45 дней выявлены признаки тромбоза, которые устранили, проведя успешную реимплантацию вены. Также в статье описывается сложный случай 2-летнего ребенка с реконструкцией НПВ политетрафторэтиленовым имплантом с проведением аутоперитрансплантации правой почки и реимплантацией левой почечной вены. Интересно, что период наблюдения последнего пациента составил 5 лет, в течение которого осложнений не отмечено. Кроме того, описаны отдельные клинические случаи успешной реконструкции вен с использованием аллогенного венозного трансплантата от отца или собственной вены [13], а при трансплантации печени по поводу неоперабельной гепатобластомы успешно выполнялась пластика НПВ донорскими венами [14]. Таким образом, с учетом возраста ребенка нам представляется оправданной стратегия с использованием ксеноперикарда для пластики вены, которая может рассматриваться как альтернатива другим методам пластики.

Заключение

Рассмотренный клинический случай демонстрирует возможность применения методов пластики сосудов в целях достижения необходимой радикальности хирургического лечения при резекциях опухоли, доступ к которым затруднен вследствие их связи с сосудами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nakata K., Colombet M., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E., IICC-3 Contributors. Incidence of childhood renal tumors: An international population-based study. *Int J Cancer* 2020;147(12):3313–27. doi: 10.1002/ijc.33147.
2. Hol J.A., Lopez-Yurda M.I., Van Tinteren H., Van Grotel M., Godzinski J., Vujanic G., Oldenburger F., De Camargo B., Ramirez-Villar L., Bergeron C., Pritchard-Jones K., Graf N., van den Heuvel-Eibrink M.M. Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001. *PLoS One* 2019;14(8):e0221373. doi: 10.1371/journal.pone.0221373.
3. Spreafico F., Pritchard-Jones K., Malogolowkin M.H., Bergeron C., Hale J., de Kraker J., Dallorso S., Acha T., de Camargo B., Dome J., Graf N. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(12):1807–15. doi: 10.1586/era.09.159.
4. van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., Vujanic G.M., Leuschner I., Brok J., Rübe C., Smets A.M., Janssens G.O., Godzinski J., Ramirez-Villar L., de Camargo B., Segers H., Collini P., Gessler M., Bergeron C., Spreafico F., Graf N., International Society of Pediatric Oncology – Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2017;14(12):743–52. doi: 10.1038/nrurol.2017.163.
5. Elayadi M., Hammad M., Sallam K., Ahmed G., Ahmed S., Ibrahim A., Refaat A., Elkinaai N., Younes A., Graf N., Zekri W. Management and outcome of pediatric Wilms tumor with malignant inferior Vena cava thrombus: largest cohort of single-center experience. *Int J Clin Oncol* 2020;25(7):1425–31. doi: 10.1007/s10147-020-01667-0.
6. Modi S., Tiang K.W., Inglis P., Collins S. Adult Wilms' Tumour: Case Report and Review of Literature. *J Kidney Cancer VHL* 2016;3(2):1–7. doi: 10.15586/jkcvhl.2016.52.
7. Казанцев А.П., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Керимов П.А., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Бойченко Е.И., Хижников А.В. Опыт одномоментных операций при билатеральной нефробластоме у детей. *Онкоурология* 2015;11(1):26–9. doi: 10.17650/1726-9776-2015-1-26-29. [Kazantsev A.P., Rubansky M.A., Rubanskaya M.V., Kerimov P.A., Kapkova O.A., Rybakova D.V., Boychenko E.I., Khizhnikov A.V. Experience of simultaneous operations for bilateral nephroblastoma in children. *Onkourologiya = Oncourology* 2015;11(1):26–9. (In Russ.).]
8. Etkin Y., Foley P.J., Wang G.J., Guzzo T.J., Roses R.E., Fraker D.L., Drebin J.A., Jackson B.M. Successful venous repair and reconstruction for oncologic resections. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016;4(1):57–63. doi: 10.1016/j.jvsv.2015.05.003.
9. Spreafico F., Dalissier A., Pötschger U., Locatelli F., Michon J.M., Peters C., Bader P., Bisogno G., Yeomanson D., Willasch A., van den Heuvel-Eibrink M., Graf N., Dallorso S., EBMT Paediatric Diseases Working Party. High dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation for Wilms tumor: a study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(2):376–83. doi: 10.1038/s41409-019-0661-7.
10. Daw N.C., Chi Y.Y., Kalapurakal J.L., Kim Y., Hoffer F.A., Geller J.I., Perlman E.J., Ehrlich P.F., Mullen E.A., Warwick A.B., Grundy P.E., Paulino A.C., Gratias E., Ward D., Anderson J.R., Khanna G., Tornwall B., Frnandez C.V., Dome J.S., AREN0321 Study Committee. Activity of Vincristine and Irinotecan in Diffuse Anaplastic Wilms Tumor and Therapy Outcomes of Stage II to IV Disease: Results of the Children's Oncology Group AREN0321 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1558–68. doi: 10.1200/JCO.19.01265.
11. Fajardo R.D., van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Spreafico F., Acha T., Bergeron C., de Camargo B., Oldenburger F., Rübe C., Oue T., Vokuhl C., de Krijger R.R., Vujanic G., Sebire N., Coulomb-L'Hermine A., Collini P., Gandola L., Pritchard-Jones K., Graf N., Janssens G.O., van Grotel M. Is radiotherapy required in first-line treatment of stage I diffuse anaplastic Wilms tumor? A report of SIOP-RTSG, AIEOP, JWITS, and UKCCSG. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28039. doi: 10.1002/pbc.28039.
12. Grimaldi C., Bertocchini A., Crocoli A., de Ville de Goyet J., Castellano A., Serra A., Spada M., Inserra A. Caval replacement strategy in pediatric retroperitoneal tumors encasing the vena cava: a single-center experience and review of literature. *J Pediatr Surg* 2018;54(3):557–61. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.008.
13. Qureshi S.S., Suresh M., Dhareeshwar J., Smriti V. Limb sparing surgery with vascular reconstruction for nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in infants: A novel solution using allogenic vein graft from the parent. *J Pediatr Surg* 2020;55(8):1673–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.03.029.
14. Hort A., Karpelowsky J., Shun A., Thomas G. Use of a donor iliac vein graft for reconstruction of the inferior vena cava in liver transplantation for hepatoblastoma with caval extension. *Pediatr Transplant* 2019;23(4):e13409. doi: 10.1111/ptr.13409.

Статья поступила в редакцию: 25.04.2021. Принята в печать: 24.05.2021.

Article was received by the editorial staff: 25.04.2021. Accepted for publication: 24.05.2021.

ОТ РЕДАКЦИИ



В рубрике «Те, кто сильнее нас» мы продолжаем публикацию рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований (переводимых согласно тандемному договору с Исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов). В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны репродуктивной системы. Ведущая раздела по публикации данных рекомендаций – главный врач НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. **Гузель Маратовна Муфтахова**. Экспертами выступают ведущие специалисты НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и по конкретным направлениям.



Инесса Викторовна Нечушкина – д.м.н., профессор, в 1974 г. с отличием окончила Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». После прохождения интернатуры и ординатуры по специальности «акушерство-гинекология» многие годы работала в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Круг профессиональных интересов включает широкий диапазон проблем, в том числе применение современных методов диагностики и лечения детей с различными опухолями половых органов. Автор более 200 научных работ, 10 глав в учебниках и монографиях, 7 учебных пособий.

«Успехи современной онкологии позволяют вылечить большинство больных с различной опухолевой патологией. Наблюдение за излеченными пациентами показало наличие отдаленных осложнений, которые ухудшали качество их жизни. Правильное половое развитие детей после проведенного лечения с сохранением репродуктивного здоровья – важнейшие факторы социальной адаптации, создания семьи. Данные рекомендации будут полезны не только родителям пациентов, но и врачам-педиатрам и детским онкологам».



Алексей Алексеевич Винокуров – к.м.н., эксперт в области сохранения фертильности у подростков и молодых мужчин с опухолевыми заболеваниями, научный сотрудник отдела оптимизации и лечения детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, руководитель лаборатории андрологии, криоконсервации и хранения биологических образцов «Криобанк Биолоджик». Окончил РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2006 г. по специальности «педиатрия», в 2008 г. на базе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева окончил клиническую ординатуру по специальности «педиатрия», в 2017 г. Алексею Алексеевичу присвоена научная степень кандидат медицинских наук. Основным направлением его деятельности является сохранение фертильности при опухолевых заболеваниях у мужчин, а также изучение и коррекция репродуктивных нарушений у излеченных пациентов. А.А. Винокуров автор ряда статей в отечественных и зарубежных изданиях, посвященных проблеме бесплодия после химиотерапии, активно участвует в российских и зарубежных конференциях и семинарах, ведет исследовательскую работу.

«Проблема бесплодия после химиотерапии не теряет своей актуальности и с каждым годом становится все более значимой. Рост эффективности терапии различных злокачественных новообразований и использование новых терапевтических подходов подталкивают исследователей разных стран к изучению отдаленных последствий терапии на репродукцию обоих полов. В настоящее время большинству пациентов доступна возможность сохранить собственные репродуктивные клетки в кратчайшие сроки. Задачей же специалистов по-прежнему остается своевременное информирование пациентов и их родителей о рисках бесплодия и необходимости сохранения фертильности. Привлечение внимания к данной проблеме как среди пациентов, так и в медицинском сообществе способно в значительной степени улучшить качество жизни излеченных пациентов, сохранив им возможность отцовства или материнства, а в перспективе – улучшает социальную адаптацию и показатели демографии».

Поздние эффекты со стороны репродуктивной системы*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, А.А. Винокуров, И.В. Нечушкина

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова muftakhova@mail.ru

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с нарушением репродуктивной системы, у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны репродуктивной системы, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы вопросы женского и мужского репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: женская репродуктивная система, мужская репродуктивная система, функции яичников, тестостерон, половое развитие, бесплодие, детская онкология

Late effects on the reproductive system*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, A.A. Vinokurov, I.V. Nechushkina

This work is devoted to the analysis of problems associated with reproductive system disorders in patients who survived a malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. Risks of the development of pathological changes in the reproductive system, treatment and prevention are described. Issues of female and male reproductive health are analyzed separately.

Key words: female reproductive system, male reproductive system, ovarian functions, testosterone, sexual development, infertility, pediatric oncology

Женское здоровье после излечения онкологического заболевания в детском возрасте

Лечение детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) способно оказать негативное влияние на женскую репродуктивную функцию. Степень нарушений зависит от многих факторов, в том числе возраста пациентки на момент получения лечения, вида опухоли, локализации опухоли, а также примененных методов лечения. Родителям и пациентам важно иметь представление о том, как функционирует женская репродуктивная система, чтобы вовремя обратить внимание на возможные нарушения и обратиться к специалисту.

Женская репродуктивная система

К моменту рождения в яичниках девочки уже имеются незрелые яйцеклетки, число которых на протяжении жизни постепенно уменьшается. В период полового созревания гипофиз (одна из структур головного мозга) начинает регулярно посылать сигналы яичникам с помощью 2 гормонов: фолликуло-

стимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ). В ответ на полученные сигналы яичники начинают вырабатывать гормоны, необходимые для нормального функционирования женской репродуктивной системы (эстроген и прогестерон). Ежемесячно в яичниках под воздействием гормонов созревает и высвобождается 1 яйцеклетка. Если вышедшая яйцеклетка не оплодотворяется, начинается менструация. С каждым менструальным циклом количество яйцеклеток уменьшается, и когда большая часть яйцеклеток высвобождается, наступает остановка функции яичников — менопауза.

Во время менопаузы менструация прекращается, яичники перестают вырабатывать гормоны — женщина теряет способность к естественному зачатию и беременности.

Как лечение детей со злокачественными новообразованиями может влиять на функцию яичников?

Химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ) на область малого таза или головного мозга, хирургические операции или сам опухолевый процесс могут нарушить нормальную работу яичников. В результате цикл созревания яйцеклеток нарушается, а функция яичников угнетается или необратимо утрачивается.

Каковы причины нарушений функции яичников после лечения злокачественных новообразований?

К основным повреждающим компонентам противоопухолевой терапии относят алкилирующие препараты (такие, как циклофосфамид, ифосфамид др.). В комбинациях с другими противоопухолевыми



* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Перевод осуществлен согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов.

препаратами они способны проникать и накапливаться в ткани яичников, нарушая их функцию. Степень нарушений зависит не только от общей дозы (кумулятивной дозы), но также от возраста пациентки, состава и продолжительности терапии. Чем выше кумулятивная доза, тем больше вероятность необратимого повреждения яичников.

Как лучевая терапия влияет на функцию яичников?

ЛТ на область головного мозга, захватывающая гипофиз и/или гипоталамус, способна приводить к временному или постоянному нарушению выработки гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактина), необходимых для нормального функционирования яичников.

Прямое или рассеянное облучение яичников, исходящее от облучаемых вблизи с яичниками других органов, может повреждать яичниковую ткань. Известно, что разовое облучение яичников в дозе 5–10 Гр приводит к тотальной гибели зрелых ооцитов, а в дозе 2 Гр уничтожает 50 % незрелых (примордиальных) фолликулов, независимо от возраста пациентки. При облучении грудной клетки или брюшной полости лучевая нагрузка на яичники может достигать 0,1 % общей полученной дозы и 1–2 % общей дозы при облучении малого таза.

Как хирургические вмешательства влияют на функцию яичников?

Двустороннее удаление яичников, пораженных опухолью, приводит к необратимому бесплодию и нарушению эндокринной регуляции. Одностороннее удаление яичников снижает вероятность рождения ребенка и может становиться причиной преждевременной менопаузы в зрелом возрасте. Электрокоагуляция ткани яичника при проведении локальных оперативных вмешательств способна в значительной степени вызывать гибель незрелых фолликулов в кортикальном слое яичниковой ткани.

Какие виды лечения детей со злокачественными новообразованиями повышают риск развития недостаточности функции яичников?

Лица женского пола, получившие следующее лечение, могут быть подвержены риску развития недостаточности функции яичников.

1. ЛТ любой из следующих областей:

- брюшная полость;
- область таза;
- поясница и пояснично-крестцовая область;
- тотальное облучение тела;
- область головного мозга, если доза составила

30 Гр (3000 сГр/рад) и выше.

2. ХТ с применением алкилирующих препаратов может привести к недостаточности яичников. К алкилирующим препаратам относятся

- бусульфан;
- кармустин;
- хлорамбуцил;
- циклофосфамид;
- ифосфамид;

- ломустин;
- хлорметин (азотистый иприт);
- мелфалан;
- прокарбазин;
- тиотепа;
- карбоплатин;
- цисплатин;
- дакарбазин;
- темозоломид

3. Оперативные вмешательства:

- удаление одного или двух яичников;
- частичные резекции яичников;
- овариопексия (при ЛТ).

Каковы последствия терапии злокачественных новообразований у детей и подростков для женской репродуктивной системы?

Задержка или отсутствие полового созревания.

У излеченных пациентов может развиваться недостаточность эндокринной функции яичников. Это приводит к снижению выработки женских половых гормонов — эстрогена и прогестерона. Эстроген оказывает значительное влияние на процесс формирования вторичных половых признаков, на формирование и плотность костной ткани, функцию кровеносных сосудов и кожи, имплантацию яйцеклетки, нормальное протекание беременности, влияет на общий тонус женского организма. Излеченные пациентки с недостаточностью яичников должны наблюдаться у эндокринолога для получения необходимой гормонозаместительной терапии.

Девочки младшего возраста и девочки-подростки, не вступившие в период полового созревания, после противоопухолевой терапии нуждаются в регулярном наблюдении врача-эндокринолога. В случае отсутствия или задержки полового созревания данный специалист назначит необходимые гормональные препараты.

Временное (аменорея) или постоянное прекращение менструальной функции (менопауза).

У многих пациенток менструальный цикл во время лечения ЗНО прекращается самостоятельно либо приостанавливается с помощью медикаментов. После лечения менструальная функция может возобновиться спустя несколько месяцев. Если этого не происходит в течение 2–3 мес, необходима консультация эндокринолога. Если пациентка длительно получала ХТ и/или ЛТ, менструация может возобновиться только через несколько лет.

По статистике менопауза (бессрочное прекращение менструального цикла) наступает у женщин в возрасте старше 50 лет. У излеченных от ЗНО пациенток недостаточность яичников может развиваться вследствие лечения химиопрепаратами, в результате чего менструальный цикл и созревание яйцеклетки не восстанавливаются. Иногда появление менструации может оказаться временным явлением, и аменорея (прекращение менструации и овуляции) наступает значительно раньше.

Женщины, получавшие ХТ или ЛТ, находятся в группе риска по преждевременной дисфункции яичников и наступлению менопаузы. После окончания лечения не рожавшим пациенткам, излеченным от ЗНО, перед планированием зачатия и беременности рекомендуется проконсультироваться с онкологом, а также с акушером-гинекологом во избежание риска рецидивирования основного заболевания на фоне течения беременности. Перспектива зачатия будет зависеть не только от возраста, но и от функциональной способности яичников, а это не всегда коррелирует с возрастом в данной группе.

Бесплодие. У излеченных от ЗНО пациенток бесплодие может возникать в результате нарушения эндокринной регуляции яичников, нарушения созревания яйцеклеток, хирургических вмешательств, повлекших частичное или полное удаление матки, придатков или яичников.

Если после лечения у пациентки наблюдается овуляция, регулярный менструальный цикл на фоне ненарушенной гормональной регуляции (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, антимюллеров гормон (АМГ) в пределах физиологических значений), то с большой вероятностью можно утверждать, что репродуктивная функция сохранена, и пациентка не утратила способности к зачатию и беременности. В случае наличия эндокринной дисрегуляции либо отклонений в менструальной функции, она будет нуждаться в консультации и дообследовании в целях оценки репродуктивного статуса и определения фертильного прогноза.

Как правило, функция яичников у пациенток после комбинированного удаления матки с придатками сохраняется, и они не утрачивают возможность материнства. Однако зачатие и вынашивание возможны при использовании вспомогательных методов оплодотворения и суррогатного материнства. В случаях двустороннего удаления яичников либо их необратимой дисфункции, пациенткам могут быть доступны методы зачатия с использованием донорских яйцеклеток.

Вопросы выбора медицинской тактики в отношении того или иного клинического случая должны обсуждаться профильными специалистами – гинекологом, репродуктологом, онкологом.

Нарушение гормональной регуляции. У пациенток с недостаточностью яичниковой функции не вырабатывается достаточное количество эстрогена. Эстроген крайне важен для репродуктивной функции, остеосинтеза, нормального функционирования сердечно-сосудистой системы и общего тонуса. Девушки-подростки с недостаточностью функции яичников нуждаются в наблюдении врача-эндокринолога в целях проведения своевременной гормонозаместительной терапии, необходимой для сохранения темпов физического развития и надлежащего качества жизни.

Каковы риски протекания беременности и невынашивания плода после химиотерапии?

Возможные причины нарушения физиологического протекания беременности и родов у излеченных

пациенток условно можно разделить на несколько групп:

- риски, связанные с облучением анатомических зон или отдельных органов. Пациентки, подвергшиеся облучению брюшной полости, области малого таза, пояснично-крестцовой области, тотальному облучению тела, облучению матки или яичников, в значительной степени подвержены риску прерывания беременности на ранних стадиях, невынашиванию плода, преждевременным родам, рождению ребенка с низкой массой тела либо проблемам с нормальным родоразрешением, которые вызваны низким тонусом ранее облученной матки;

- риски, связанные с токсическими эффектами ХТ. Противоопухолевая терапия, включавшая антрациклиновые антибиотики, высокодозный метотрексат, цитозар или их комбинации, способна серьезно нарушить функцию внутренних органов. Чаще всего нарушения затрагивают работу сердца, легких, почек, печени. Изменение работы указанных органов неизбежно увеличивает риски осложнений во время протекания беременности;

- риски, связанные с хирургическими вмешательствами. Операции по удалению опухолей брюшной полости в последующем могут осложняться образованием рубцов и спаек, препятствующих зачатию или вынашиванию плода;

- риски, связанные с комбинированными нарушениями. К указанной группе могут относиться любые сочетания перечисленных ранее нарушений.

Рождение детей у излеченных пациентов, риски передачи опухолевых генов потомству

Согласно имеющимся на сегодняшний день медицинским данным крупнейших медицинских центров Европы, риски появления опухоли или возникновения пороков развития у детей, рожденных в семьях, где один из родителей был излечен от онкологического заболевания, сравнимы с данными общей популяции.

В случае известного пациентке носительства того или иного генетического заболевания или генетического синдрома подготовку к беременности необходимо обсудить с лечащим врачом и врачом-генетиком.

Какие регулярные обследования и у каких специалистов необходимы?

Излеченным от ЗНО нерожавшим пациенткам репродуктивного возраста рекомендуется ежегодно проходить комплексное обследование под контролем онколога и специалистов, компетентных в вопросах поздних эффектов противоопухолевой терапии. Важно регулярно посещать гинеколога, эндокринолога, врача-репродуктолога (при планировании беременности), оценивать в комплексе показатели основных гормонов женской репродуктивной системы (ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол, прогестерон), проводить ультразвуковую диагностику яичников с фолликулометрией, органов малого таза, органов эндокринной системы. В случае выявления отклонений рекомендуется коррекция. Для женщин, страдающих недостаточностью

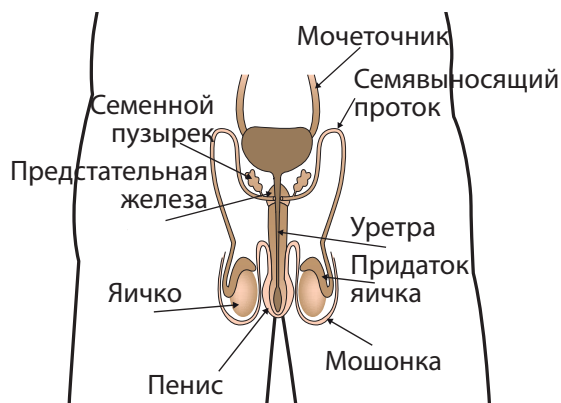
яичников, целесообразно контролировать показатели плотности костной ткани (денситометрия) в целях своевременной коррекции проявлений остеопороза.

Мужское репродуктивное здоровье у излеченных пациентов

Воздействие противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте на мужскую репродуктивную функцию зависит от множества факторов: возраста пациента на момент получения лечения, типа и локализации опухоли, а также методов проведенной терапии. Для того чтобы понимать, каким образом лечение оказывает влияние на репродуктивную систему, пациенты и их родители должны знать, как функционируют мужские репродуктивные органы, что происходит при воздействии ХТ и как действовать, чтобы избежать необратимых нарушений.

Мужская репродуктивная система

Схематически мужскую репродуктивную систему можно представить множеством органов, объединенных эндокринной системой и управляемых структурами головного мозга (гипоталамус, гипофиз). Половые железы (семенники или яички) располагаются в мошонке и состоят из сложного комплекса взаимодействующих структур, вырабатывающих сперматозоиды и мужские половые гормоны. Наибольшее значение для роста сперматозоидов имеют клетки Лейдига, которые производят мужской половой гормон тестостерон, высокая концентрация которого в яичках позволяет сперматозоидам расти. Кроме влияния на рост сперматозоидов, тестостерон необходим для правильного формирования мужского организма.



Второй тип клеток, имеющих существенное значение для роста сперматозоидов, — клетки Сертоли. С их помощью сперматозоиды получают необходимое питание для нормального развития, и именно эти клетки оказываются случайными мишенями для ХТ.

Начало созревания сперматозоидов не всегда совпадает с наступлением полового созревания (12–13 лет) и чаще сперматогенез незначительно запаздывает, начинаясь в среднем в 13–13,5 года. В период полового созревания гипофиз в головном мозге начинает вырабатывать значительные коли-

чества половых гормонов (ФСГ и ЛГ), сигнализируя яичкам о необходимости выработки спермы и тестостерона. До наступления полового созревания ткань яичка в основном представлена прародителями или предшественниками сперматозоидов — стволовыми клетками сперматогенеза. По этой причине существует мнение, что ХТ до наступления полового созревания оказывает меньшее влияние на последующий сперматогенез.

Процесс созревания сперматозоида продолжителен и, по различным данным, может достигать 70–72 дня. В этот период незрелая клетка сперматогенеза преобразуется в способную к движению и оплодотворению клетку, способную доставить наследственный материал.

Начавшийся рост и созревание сперматозоидов являются непрерывным процессом. Поэтому постоянно созревающие сперматозоиды, выходя из яичка, концентрируются в своеобразном резервуаре, называемом придаток яичка, из которого в процессе семяизвержения (эякуляции) сперматозоиды попадают в семявыносящие пути и выбрасываются наружу. В придатке яичка зрелые клетки находятся в неподвижном состоянии, схожем с анабиозом, существенно не потребляя питательные вещества и энергию.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, критерием начала полового созревания служит II стадия развития гениталий по шкале Таннера, но в этот период сперматогенез чаще всего еще отсутствует. К основным признакам начала сперматогенеза у подростков можно отнести наличие 3 баллов и более по шкале Таннера, что совпадает с увеличением объема яичек (> 4 мл каждое), ростом концентрации половых гормонов в крови (ЛГ, ФСГ, тестостерон), появлением поллюций (произвольное ночное семяизвержение), регулярных продолжительных эрекций, полового влечения.

Почему лечение злокачественных новообразований у мальчиков может повлиять на мужскую репродуктивную систему?

Основной целью противоопухолевой терапии является прекращение роста быстро делящихся опухолевых клеток. При этом влияние ХТ распространяется на все активно делящиеся клетки организма, в том числе и половые. Попадая с током крови в репродуктивные ткани, цитостатики накапливаются в них, вызывая гибель созревающих сперматозоидов, а также питающих их клеток, что часто приводит к необратимому бесплодию. Иной причиной возникновения бесплодия является облучение головного мозга или мошонки либо оргоноуносящие операции на мужских половых органах (удаление яичек). Стоит заметить, что оставшееся неповрежденным опухолью яичко способно вырабатывать сперматозоиды в количестве, необходимом для оплодотворения, а в поврежденном опухолью яичке могут обнаруживаться сперматозоиды, пригодные для оплодотворения.

Нарушение эндокринной регуляции, вызванное противоопухолевой терапией, способно в значительной степени отягощать репродуктивный прогноз. Наиболее частым проявлением эндокринной дисрегуляции является повышение уровня ФСГ, снижение ЛГ, ингибина В и тестостерона. Комплексное нарушение эндокринной регуляции часто возникает вследствие облучения головного мозга или хирургических вмешательств на нем, становясь при опухолевом процессе причиной вторичного гипогонадотропного гипогонадизма, пангипопитуитаризма, гипопитуитаризма.

Возникновение перечисленных нарушений приводит к задержке или невозможности наступления полового созревания у пациентов младшего возраста и к тому, что у подростков яички не способны производить достаточное для сперматогенеза количество тестостерона.

Какие препараты способны оказывать влияние на мужскую репродуктивную функцию?

Большинство химиопрепаратов, входящих в структуру современной противоопухолевой терапии, токсичны для репродуктивной системы. В большей степени их влияние проявляется в периоде полового созревания и в меньшей — в детском возрасте. Принято считать, что наиболее сильное влияние на репродуктивную систему оказывают схемы терапии, содержащие по меньшей мере 2 алкилирующих препарата (циклофосфамид + дакарбазин, циклофосфамид + прокарбазин и др.), а также препараты платины или ее производных (цисплатин, карбоплатин).

Препараты, оказывающие длительное отрицательное влияние на сперматогенез

Препарат (кумулятивная доза для эффекта)	Эффект
Бусульфан (600 мг/м ²)	Длительная азооспермия
Хлорамбуцил (1400 мг/м ²)	Длительная азооспермия
Циклофосфамид (1900 мг/м ²)	Длительная азооспермия
Прокарбазин (4000 мг/м ²)	Длительная азооспермия
Мелфалан (140 мг/м ²)	Длительная азооспермия
Цисплатин (500 мг/м ²)	Длительная азооспермия
Кармустин (1000 мг/м ²)	Азооспермия в зрелом возрасте при лечении до наступления половой зрелости
Ломустин (500 мг/м ²)	Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими гонадотоксичными агентами
Ифосфамид (4200 мг/м ²)	Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими гонадотоксичными агентами
Кармустин (300 мг/м ²)	Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими гонадотоксичными агентами

Суммарная доза полученных алкилирующих агентов прямо пропорциональна вероятности наступления бесплодия. Максимальный риск необратимого бесплодия наблюдается у подростков, получавших комбинированную ХТ и ЛТ на головной мозг или мошонку, у пациентов, получавших противорецидив-

ную терапию и больных, подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), вне зависимости от возраста.

Влияние лучевой терапии на мужскую репродуктивную функцию?

Нарушения сперматогенеза могут возникать как при направленном, так и при рассеянном облучении тканей, исходящем от затронутых опухолевым процессом зон. Например, при облучении области грудной клетки или брюшной полости лучевая нагрузка на гонады может достигать 0,1 % суммарной дозы и 1–2 % суммарной дозы при облучении малого таза.

Нарушения структуры и снижение количества сперматозоидов определяются при однократном облучении гонад в дозе менее 0,1 Гр, при лучевой нагрузке 2–3 Гр отмечается значительное снижение числа клеток-предшественников сперматогенеза. По разным данным, однократное лучевое воздействие на гонады в дозе 4–8 Гр приводит к тотальной гибели стволовых клеток сперматогенеза и необратимой азооспермии. После облучения гонад в дозе менее 1 Гр восстановление сперматогенеза наблюдалось через 9–18 мес. При лучевой нагрузке 2–3 Гр восстановление сперматогенеза происходило через 30 мес. Крайне редко после применения доз свыше 4 Гр сперматогенез восстанавливался через 5 лет и более. Облучение головного мозга может привести к поражению гипофиза, что ведет к снижению уровня гормонов (ФСГ и ЛГ), необходимых для подачи сигнала яичкам для выработки спермы и тестостерона. Мужчины с низким уровнем данных гормонов вынуждены принимать тестостерон всю оставшуюся жизнь. Однако для таких пациентов иногда существует возможность восстановить способность к зачатию с помощью специального лечения гормональными препаратами. Мужчины, страдающие бесплодием в результате облучения головного мозга и желающие восстановить способность к зачатию, должны обратиться к репродуктологу.

Влияние операций на мужскую репродуктивную функцию

Операция, которая предусматривает удаление обоих яичек (двусторонняя орхизектомия), приводит к бесплодию и дефициту тестостерона. Операции на органах малого таза (простатэктомия, удаление мочевого пузыря и проч.), иссечение забрюшинных лимфатических узлов, операции или травмы позвоночника зачастую приводят к повреждению нервных сплетений и ветвей, иннервирующих половые органы, что, в свою очередь, может становиться причиной эректильной дисфункции, ретроградной эякуляции или анэякуляции. В указанных случаях рост и созревание сперматозоидов сохраняются продолжительный период времени, что дает возможность пациентам реализовать свой репродуктивный потенциал с использованием вспомогательных методик оплодотворения. Определение лечебной тактики и выбор способа достижения беременности определяются андрологом и репродуктологом.

Какие виды терапии опухолей способны оказать влияние на мужскую репродуктивную систему?

• ХТ. Использование высоких доз химиотерапевтических препаратов может привести к бесплодию. Очень высокие дозы могут также привести к дефициту тестостерона. Это такие препараты, как:

- бусульфан;
- кармустин;
- хлорамбуцил;
- циклофосфамид;
- ифосфамид;
- ломустин;
- хлорметин (азотистый иприт);
- мелфалан;
- прокарбазин;
- тиотепа;
- карбоплатин;
- цисплатин;
- дакарбазин;
- темозоломид.

• ЛТ любой из следующих областей может привести к бесплодию:

- яички;
- таз (включая подвздошную/бедренную/паховую области, мочевого пузыря, предстательную железу);
- тотальное облучение тела;
- голова/головной мозг, если суммарная доза составила 30 Гр и выше.

Кроме бесплодия высокие дозы облучения яичек или области таза (как правило, 20 Гр и выше) или головного мозга (как правило, 30 Гр и выше) могут привести к дефициту тестостерона.

Операции, которые могут привести к бесплодию или поражению нормальной сексуальной функции, включают:

- удаление обоих яичек (операция всегда приводит к бесплодию);
- удаление опухоли в забрюшинной области;
- цистэктомия (удаление мочевого пузыря);
- простатэктомия (удаление предстательной железы);
- операция на позвоночнике;
- удаление опухоли в области позвоночника;

Как защитить пациента с опухолью от бесплодия после лечения?

Единственным эффективным способом сохранения репродуктивной функции у пациентов, достигших полового созревания, является криоконсервация спермы. Метод, получивший повсеместное распространение ввиду простоты и эффективности. Замороженные образцы спермы позволяют стать биологическим отцом ребенка в случае бесплодия или патологии созревания сперматозоидов.

Образцы спермы, находясь в замороженном состоянии, способны сохранять оплодотворяющую способность в течение десятилетий. Процесс оплодотворения для пациентов с бесплодием наиболее эффективен при использовании вспомогательных

методов, к которым относят экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и его разновидности.

В настоящее время ведутся активные исследования методик сохранения репродуктивной функции у пациентов, не достигших полового созревания и не способных к производству сперматозоидов. Перспективными из них считают следующие: криоконсервация ткани яичка, подсадка сохраненных собственных фрагментов ткани излеченному пациенту, а также способы выращивания или доразривания незрелых половых клеток в культурах и живых системах с последующей трансплантацией в ткань яичка. Указанные методы являются экспериментальными и требуют дальнейшего изучения.

Какие обследования рекомендуются?

Всем излеченным пациентам мужского пола вне зависимости от возраста и начала противоопухолевой терапии необходимо отслеживать динамику изменений уровней половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон, ингибин В) на протяжении 2–3 лет от момента окончания терапии, наблюдаться у онколога, андролога и эндокринолога, а при планировании беременности проконсультироваться у репродуктолога.

Пациенты, перенесшие двустороннюю орхиэктомию либо подвергшиеся облучению головного мозга в высоких дозах, должны получать заместительную гормональную терапию и регулярно наблюдаться у эндокринолога после оперативного вмешательства.

Какие меры можно предпринять при дефиците тестостерона?

В случае выявления клинически значимого снижения тестостерона, подтвержденного несколькими исследованиями, требуется решение вопроса о назначении андрогензаместительной терапии. Этим занимаются эндокринолог или андролог в соответствии с клинической картиной и жалобами пациента.

Как определить наличие репродуктивных нарушений после лечения?

Бесплодие не имеет симптомов. Большинство излеченных мужчин не имеют представления о бесплодии, сохраняя при этом способность к семяизвержению и полноценному проведению полового акта.

Единственным надежным методом диагностики мужского бесплодия является спермограмма, проводимая в специализированной лаборатории. Данный тест позволяет определить наличие сперматозоидов в эякуляте и оценить их характеристики, связанные с оплодотворяющей способностью.

У некоторых излеченных пациентов появление сперматозоидов в эякуляте происходит в первый год после завершения курса ХТ. Более длительное отсутствие сперматозоидов чаще является необратимым.

После окончания лечения невозможно заранее точно спрогнозировать вероятность возникновения бесплодия, равно как и вероятность возобновления сперматогенеза. По этой причине излеченным пациентам необходимо ежегодное исследование спермограммы в первые 2–3 года после лечения. Наличие

сперматозоидов в эякуляте не исключает возможности зачатия естественным путем, что дает основание для применения барьерных методов контрацепции в первые 2–3 года после окончания лечения либо до проведения комплексного обследования, уточняющего репродуктивный статус и прогноз пациента.

Как скоро следует обследоваться после окончания лечения?

Пациентам, излеченным от ЗНО с использованием комбинированной терапии, а также перенесшим только хирургическое вмешательство на область мошонки, целесообразно пройти обследование в первые 12 мес после окончания лечения. Отсутствие наступления беременности у пары более 12 мес является показанием для проведения обследования.

Что делать, если возникли нарушения репродуктивной функции?

Клиническая тактика выбора пути оплодотворения у излеченных пациентов, имеющих снижение или крайне низкие показатели сперматогенеза, должна определяться репродуктологом. Тем не менее наличие даже малого количества сперматозоидов в эякуляте не исключает наступления беременности естественным путем.

Что делать, если в спермограмме сперматозоиды отсутствуют?

В случае отсутствия у излеченного пациента сперматозоидов можно воспользоваться хранящимся

в криобанке замороженным образцом для зачатия с помощью ЭКО.

Показаниями для хирургического метода получения сперматозоидов из яичек являются отсутствие сперматозоидов в образце эякулята и отсутствие замороженного образца спермы.

Каковы риски нарушения развития плода, зачатого естественным путем от мужчины, излеченного от злокачественного новообразования в детском возрасте?

Риск развития опухоли или врожденных пороков развития у детей, рожденных от пациентов, излеченных от ЗНО в детском, подростковом или старшем возрасте, отсутствует.

В медицинской литературе описан ряд опухолевых заболеваний, имеющих наследственный характер. Наличие у одного из родителей данного заболевания увеличивает риск передачи гена потомству и рождения ребенка-носителя данного гена. В каждом конкретном случае выявленного носительства опухолевого гена рекомендуется проконсультироваться с врачом-генетиком. Пациенту следует проинформировать репродуктолога или гинеколога о том, что он перенес ЗНО в детском, подростковом или старшем возрасте. Перенесенное ЗНО с доказанной наследуемой генетической патологией является прямым показанием к проведению предимплантационной диагностики.

Основные достижения в развитии детской онкологии, гематологии и иммунологии в Российской Федерации, реализованные сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 1991–2021 гг.

А.Г. Румянцев

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), созданный творческим объединением ученых, врачей, инженеров, строителей, педагогов, детей и их родителей, — уникальное научно-исследовательское и многопрофильное лечебное учреждение, работающее в области фундаментальной и прикладной биологии развития человека и оказывающее высокотехнологичную медицинскую помощь детям с гематологическими, онкологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами, организовано 30 лет назад.

Пусковым моментом, обратившим внимание государства на проблемы детской гематологии/онкологии, стала авария на Чернобыльской АЭС в апреле 1996 г., и в ожидании пациентов, подвергшихся воздействию радионуклидов, Минздрав РСФСР решил организовать специализированное отделение для детей. Поручение было адресовано главному гематологу Минздрава СССР и РСФСР А.Г. Румянцеву, и в 1997 г. на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ) было открыто отделение гематологии для лечения детей, проживающих в загрязненных радионуклидами областях СССР. В нем сразу сложилась уникальная атмосфера. Это были единомышленники и профессионалы, среди которых сотрудники первого в СССР отделения детской онкологии, организованного в 1962 г. Львом Абрамовичем Дурновым, и отделения детской гематологии, созданного Натальей Сергеевной Кисляк в 1964 г., в Морозовской детской клинической больнице, отделения гематологии НИИ педиатрии РАМН, организованного в 1962 г. Игорем Васильевичем Кошелем. Сотрудники специализированного отделения лечили детей, больных гемобластомами и депрессиями кроветворения, и проводили исследования по механизму действия инкорпорированных радионуклидов на организм ребенка. Благодаря активности этой группы специалистов в 1991 г. решением Совета Министров РСФСР № 20 от 14 января 1991 г. был организован Научно-исследовательский институт детской гематологии (НИИ ДГ), который начал свою деятельность на базах РДКБ Минздрава РСФСР, Морозовской и Измайловской детских городских клинических больниц Департамента здравоохранения г. Москвы.

Создание Института было связано с необходимостью преодоления резкого отставания страны в области лечения онкогематологических заболеваний у детей и организации специализированной помощи, трансплантации костного мозга и компонентной гемотрансфузионной терапии детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Кроме того, наметился идеологический раскол между общей (взрослой) и детской гематологией. В отличие от общей гематологии, теоретической основой которой является учение о кроветворении и его регуляции у взрослых людей, завершивших фазу биологического развития, детская гематология как наука базируется на изучении онтогенеза кроветворной и иммунной систем, гистогенетически связанных единой стволовой клеткой, едиными путями дифференцировки и миграции, изучении закономерностей становления, функционирования, терминальной дифференцировки и апоптоза клеточных структур, обеспечивающих биохимический и иммунный гомеостаз, тканевое дыхание и регуляцию метаболизма; изучении молекулярно-биологических и генетических дефектов клеток-предшественников и зрелых клеток крови и иммунной системы, приводящих к развитию иммунодефицитов, аутовоспалительных заболеваний, опухолей и инфекций иммунной системы, формированию приобретенных заболеваний крови и иммунной системы у плода, новорожденного ребенка, подростка и взрослого; научно-обоснованных методах профилактики и лечения этих заболеваний на основе методов доказательной медицины.

Особенно неразвитыми оказались гематология и иммунология плода и новорожденного, клиническая картина расстройств у которых потребовала новых, ранее не используемых подходов, их интерпретации, разработки методов диагностики, лечения и профилактики. К ним относятся более 100 расстройств взаимоотношений матери и плода, от гемолитической болезни новорожденных до реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), обусловленной естественным и патологическим материнским микрохимеризмом у ребенка. Открытие Toll-подобных рецепторов и адаптивного иммунного ответа, осознание роли дендритных клеток в роли «центральных игроков» в процессе взаимодействия адаптивного иммунитета с приобретаемым иммунным ответом в ходе разви-

тия ребенка, потребовали переосмысления известных патологических состояний в системе гемопоэза и иммунной системы.

У педиатров сложились инновационные взгляды на развитие научной, клинической и производственной трансфузиологии. К ним относятся:

- организация аппаратного забора крови у доноров с использованием закрытых систем на сепараторах крови в отделениях (банках) крови на базах многопрофильных больниц, в составе которых находятся отделения гематологии/онкологии;

- введение в программу скрининга крови и компонентов, используемых для гематологии/онкологии и неонатологии, новых стандартов исследований на цитомегаловирус, Т-лимфотропный вирус человека, синдром приобретенного иммунодефицита, прионные болезни, не актуальные для взрослых;

- необходимость обязательной лейкофильтрации компонентов крови для всех трансфузий и облучения для неонатологии, гематологии/онкологии и трансплантации для предупреждения посттрансфузионных РТПХ у иммунологически скомпрометированных пациентов;

- принципиально новые положения гемотрансфузионной терапии плода (внутриутробные трансфузии), новорожденных и детей первого года жизни (дозы, объемы, контроль качества, облучение образцов, показания, побочные эффекты и отдаленные результаты).

Детская гематология и детская онкология — дисциплины тесно связанные между собой, их разделение в практике оказалось невозможным и нецелесообразным по экономическим причинам, что повлекло за собой слияние указанных специальностей в оказании специализированной помощи детям в США и Канаде более 40 лет назад, а в 2004 г. это официально произошло и в странах Евросоюза. Процесс слияния этих специальностей в нашей стране был реализован только спустя 16 лет — в 2021 г. (Приказ Минздрава России № 55н от 05.02.2021), после того как наиболее важный практический шаг в стране был завершен *de facto* в течение первых 15 лет работы под руководством НИИ ДГ — лечение всех детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями было организовано в единых отделениях многопрофильных детских больниц, а не в стационарах, где лечатся взрослые, включая онкоцентры субъектов Российской Федерации (РФ).

С научной точки зрения необычным для классической онкологии является тот факт, что в детской практике гемобласты (острые и хронические лейкозы, неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфомы Ходжкина и гистиоцитозы) составляют половину онкологических заболеваний детского возраста, а четверть представлена опухолями центральной и периферической нервной системы (25 %), все другие органы опухоли, такие как опухоли костей и мягких тканей (12 %), почек (6 %) и другие, более редкие зло-

качественные новообразования различной локализации, составляют 25 %. Приведенная выше структура онкологической заболеваемости, а также возрастные особенности течения опухолей у детей (мутационный инцидент и вероятное начало во внутриутробном периоде развития, становление опухолей на фоне генетических, биологических дефектов и иммунодефицитов, развитие опухолей из эмбриональных зачатков, склонность к генерализации (метастазированию) на фоне становления иммунного и гормонального гомеостаза и т. д.) оказали влияние на выбор стратегии терапии. Это были высокодозная полихимиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), повлекшие за собой расширение знаний врачей-онкологов в области гематологии, иммунологии, инфекционных болезней, интенсивной терапии, реанимации, сопроводительной и реабилитационной терапии и педиатрии в целом. Хирургическое лечение и лучевая терапия (ЛТ) детских опухолей заняли вспомогательное, этапное значение.

Новые технологии лечения в детской гематологии/онкологии стали опираться на знания генетики и биологии каждой конкретной опухоли, учитывающие первично-генерализованный характер опухолевого процесса у детей и возможные ответы больных на более чем 100 жизнеопасных химиопрепаратов, колониестимулирующих факторов, цитокинов и новейших средств таргетной и сопроводительной терапии и, что очень важно, на новую систему организации лечебной работы на основе междисциплинарного протокола, участниками выполнения которого стала команда в составе гематолога/онколога, патолога, хирурга (нейрохирурга и хирургов других специализаций), радиолога, специалиста по лучевой диагностике и ЛТ, анестезиолога-реаниматолога, врачей узких педиатрических специальностей.

Идея организации взаимодействия 3 клинических дисциплин — гематологии, онкологии и иммунологии в онтогенезе человека для оптимизации лечения детей по профилю «детская онкология и гематология» появилась в коллективе в ходе учебно-научно-практической работы и эффективного научного обмена с коллегами из-за рубежа. Она послужила основой для организации курса, а затем кафедры факультета усовершенствования врачей по подготовке детских гематологов, онкологов и иммунологов в Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова (РГМУ им. Н.И. Пирогова) (1995 г.), выпуска научно-практического журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» (2000 г.), а также для развития НИИ ДГ в течение 30 лет и его последовательного превращения в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (2005 г.) и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (2011 г.).

НИИ ДГ начал функционировать на базах РДКБ Минздрава РСФСР, Морозовской и Измайловской детских больниц Департамента здравоохранения

г. Москвы 1 апреля 1991 г. Костяк Института составили 7 сотрудников — профессор А.Г. Румянцев, д.м.н. Е.Б. Владимирская, к.м.н. Л.В. Байдун, Н.В. Замаарева и Е.В. Самочатова, врачи-педиатры-гематологи О.И. Крыжановский и А.А. Масчан. К сентябрю 1991 г. в его состав влились сотрудники кафедральных лабораторий и научных групп РГМУ им. Н.И. Пирогова и Гематологического научного центра Минздрава СССР. Среди них были академики РАМН Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, В.А. Михельсон, члены-корреспонденты РАМН Н.С. Кисляк, А.В. Мазурин, А.Я. Фриденштейн, заслуженные деятели науки РФ, профессора В.А. Аграненко, Э.М. Коган, Ю.Н. Токарев, Л.Г. Коркина, Р.В. Ленская, А.Г. Талаев, С.С. Лория, С.Г. Осипов, В.М. Чернов, Л.Н. Хахалин, Н.А. Финогонова, Л.В. Якунина и др. В 2002 г. сотрудниками Института стали профессор А.Ф. Бухны, к.м.н. А.И. Карачунский, Л.Я. Григорьянц, А.Ю. Никаноров, О.Г. Желудкова, Г.И. Ковалев, И.Б. Мазо, О.А. Майорова и др.

Институт стал новатором в области организации научно-исследовательской работы — это был первый в СССР НИИ с набором сотрудников на контрактной, а не на конкурсной основе. Каждый элемент новой междисциплинарной работы потребовал создания временных научных коллективов, существующих до завершения исследования. Так, для разработки новых технологий диагностики и лечения больных потребовалось создание нормативной возрастной базы по определению более чем 20 белков крови, включающих иммуноглобулины, их субфракции, белки комплемента, ингибиторы протеаз, транспортные и другие белки (Ю.П. Резников); по оценке уровня анамнестических, прививочных и антиэндоксинных антител (Б.М. Блохин, А.П. Продеус), антител к клеткам крови (Е.К. Донюш, О.А. Майорова, Л.А. Тимонова, Н.А. Финогонова); клеточный состав пуповинной, периферической крови и костного мозга изучали Е.Б. Владимирская, Л.В. Байдун, Г.И. Ковалев, Н.В. Замаарева, Е.Ю. Осипова, С.А. Румянцев; уровень базовых цитокинов и молекул адгезии (ИЛ-1, -2, -4, -6, -8; ИФН-7, -1, ФИО; ЭФР; ICAM-1, -2 и др.) — А.В. Александров, Л.А. Грачева, Е.С. Дубровина, М.И. Луцкий, колониестимулирующих факторов — С.А. Румянцев, оценку клеточных реакций иммунного ответа — С.Г. Осипов, А.М. Мороз, А.Ю. Щербина.

Комплекс культуральных исследований был посвящен гемопоэтическим стволовым клеткам (ГСК) и стромальным клеткам костного мозга (Е.Б. Владимирская), пуповинной и периферической крови (С.А. Румянцев). В 1992 г. доктор Р. Rubinsten основал в Нью-Йоркском центре крови экспериментальный банк ГСК пуповинной крови для неродственных доноров, и уже в 1993 г. в Медицинском центре Университета Дюка была выполнена первая неродственная ТГСК ребенку с рефрактерным лейкозом с использованием трансплантата, хранимого в этом

банке. В России первую неродственную ТГСК пуповинной крови провел в НИИ ДГ доктор А.А. Масчан в 1992 г. Первый государственный Банк пуповинных стволовых клеток в Москве был организован нашими сотрудниками, профессорами О.А. Майоровой и С.А. Румянцевым в 2004 г., а в 2005 г. аналогичный банк был открыт в Самаре.

На 01.01.2021 г. в Московском банке пуповинных стволовых клеток Департамента здравоохранения г. Москвы хранилось 20 120 типированных образцов, с помощью которых проведено 62 ТГСК детям в клиниках Москвы (РДКБ/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и Санкт-Петербурга (НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой)). В Самарском банке пуповинных стволовых клеток хранится 33 900 типированных образцов, материал которых был использован для 122 трансплантаций в тех же клиниках, а также в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь). Эти государственные банки имеют потенциал заготовки и хранения 100 000 образцов ГСК, что является наряду с банком доноров условием успешного развития неродственной ТГСК в нашей стране. Таким образом, в течение последних 15 лет пуповинная кровь собирается и хранится для неродственных трансплантаций на регулярной основе.

Нашему соотечественнику, а в последние годы жизни и сотруднику нашего Центра, члену-корр. РАМН, профессору А.Я. Фриденштейну мир обязан открытием полипотентных клеток стромы костного мозга, так называемых мезенхимальных стволовых клеток (МСК) у экспериментальных животных. Фундаментальные исследования МСК у человека в НИИ ДГ проведены Е.Б. Владимирской и ее сотрудниками. Сегодня общепризнано, что МСК способны дифференцироваться в адипоциты, остециты, хондроциты, а также поддерживать кроветворение. Имеются данные о том, что при определенных условиях экспериментов *in vitro* МСК способны дифференцироваться в миоциты, клетки кожи, нейроны, кардиомиоциты и т.д.

Подходы в реализации криоконсервации ГСК позволили провести успешные исследования по использованию замороженных эмбрионов при вспомогательных репродуктивных технологиях. В 2001 г. в клинике академика Г.М. Савельевой родился первый ребенок из замороженных эмбрионов, хранящихся в нашем Центре, в дальнейшем эта технология стала доступна для онкологических больных, получивших системную полихимиотерапию и ТГСК (Т.Л. Коновальчикова).

Для изучения иммунодефицитных состояний в НИИ ДГ/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках сотрудничества с Европейским обществом по изучению иммунодефицитов (ESID) был организован персонализированный регистр иммунодефицитов, включающий пациентов с полной оценкой иммунного и гематологического статусов, мутационного

анализа и секвенирования комплементарной ДНК (О.Е. Пашенко), объединивший информацию о более чем 100 формах иммунодефицитных состояний (ИДС), 6 из которых — общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), гипер-IgM-синдром (HIGM), синдром Вискотта—Олдрича (СВО), синдром Ниймеген и аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), дефицит С-ингибитора комплемента — подверглись углубленному научному анализу. Он проводился в течение 15 лет в сотрудничестве с кафедрой и отделом иммунологии РГМУ им. Н.И. Пирогова, лабораториями Института биорганической химии РАНХ, Медико-генетического научного центра РАНХ, Центра исследований крови Гарвардского Университета (США), лабораторией INSERM 429 (Франция), Университетскими клиниками Лондона (Великобритания) и Брешии (Италия).

Так, при ОВИН был выявлен первый генетический дефект в виде мутантного гена индуцируемой костимуляторной молекулы (ICOS), находящейся на длинном плече 2-й хромосомы. Эта молекула экспрессируется активированными Т-лимфоцитами, причем ее взаимодействие с лигандом на В-лимфоцитах необходимо для поздней дифференцировки В-клеток и образования В-клеток памяти. Хотя ОВИН и отнесен экспертами Всемирной организации здравоохранения в группу ИДС с преимущественным нарушением продукции антител, проведенные в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева исследования (И.В. Кондратенко, И.Б. Резник) показали, что эти нарушения Т-клеточного иммунитета являются первичными, а дефекты продукции иммуноглобулинов В-клетками — вторичны, что очень важно с точки зрения терапии заболевания, которое должно лечиться как комбинированный ИДС.

Исследования у пациентов с HIGM наряду с известными гуморальными дефектами выявили инверсию CD4/CD8, повышение NK-клеток и точечных мутаций геномной структуры лиганда CD40, нарушающих дифференцировку В-лимфоцитов в IgM-продуцирующие клетки при взаимодействии с Т-лимфоцитами, что объясняет нарушение противоинфекционной резистентности к бактериальным, грибковым и оппортунистическим инфекциям и развитие аутоиммунных заболеваний. Следствием неадекватного иммунного ответа на внутриклеточные патогены у этих пациентов является развитие склерозирующего холангита и неспецифического язвенного колита, имеющих неблагоприятный прогноз (М.А. Кузнецова, А.Ю. Щербина).

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева изучен синдром хромосомных поломок Ниймеген, иммунодефицит при котором наблюдается более чем у половины больных, а заболевание завершается развитием опухоли (О.О. Тогоев, И.Б. Резник). В результате молекулярно-генетических исследований определена новая мутация гена *Nbsl* (657del5), характерная для русской популяции, выделены неизвестные ранее нарушения

функционирования теломер и показана возможная роль гетерозиготного носительства мутации 657del5 в развитии апластических анемий (АА), нейтропений, тромбоцитопений и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у детей.

В 1995 г. был описан новый дефект иммунной дисрегуляции — АЛПС, а в 2001 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было завершено исследование у 27 детей, у которых клиника сопровождалась гиперпластическим лимфоидным синдромом в сочетании с аутоиммунными поражениями кишечника, печени, суставов и др. органов и систем (Е.А. Коноплева).

Лонгитюдинальные многофакторные исследования проведены у больных с СВО (А.Ю. Щербина, М.И. Луцкий). Установлено, что классический СВО, проявляющийся микротромбоцитопенией, экземой и иммунодефицитом, имеет точно установленный дефект гена на хромосоме 11,23, контролирующей синтез белка WASP, экспрессирующегося исключительно на клетках гемопоэтического ряда. Мутации гена *WASP* включают весь возможный спектр: миссенс, нонсенс, делеции, инсерции, мутации клеточного скелета. В ходе анализа выявлены и описаны 15 новых мутаций в гене *WASP*, установлен патогенез микротромбоцитопении (дефекты скелета мембраны), являющейся причиной повышенного разрушения тромбоцитов, впервые показана мозаичность лимфоцитов по уровню экспрессии WASP у больных с СВО, что позволило приступить к моделированию эффектов генной терапии и/или ТГСК у этой группы больных.

Для системы комплемента установлены и описаны все дефектные гены, локализованные на аутосомных хромосомах (кроме гена пропердина). Показано, что дефекты ранних фракций комплемента (C1—C4) сопровождаются развитием аутоиммунных заболеваний, таких как красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), узелковый периартериит. Дефекты терминальных компонентов комплемента (C5—C9) предрасполагают к развитию менингококковой инфекции (А.П. Продеус). Обоснованы, разработаны и внедрены в практику новые эффективные технологии лечения ЮРА у детей (А.А. Бологов) в виде пульс-терапии метипредом с последующим длительным назначением метотрексата в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов, а при системных ЮРА — циклоспорина А, ремикейда и других антицитокиновых препаратов.

Тридцатилетний опыт наблюдения детей с дефектами фагоцитоза и гранулоцитарными синдромами костномозговой недостаточности позволил описать более 30 генных дефектов с X-сцепленным, аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием, внедрить молекулярно-генетический алгоритм дифференциальной диагностики и обосновать дифференцированную терапию этой группы больных (Н.А. Финогонова, А.Ю. Усачева, М.А. Кузнецова, А.Ю. Щербина).

Инновационным прорывом в области детской иммунологии является проведенное сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (А.Ю. Щербина, А.П. Продеус, И.А. Корсунский и др.) обоснование неонатального скрининга иммунодефицитов, разработка и внедрение в практику тестов TREK и KREK, организация российского регистра первичных иммунодефицитов (ПИД) и подготовка принципиально новых клинических рекомендаций по ПИД и аутовоспалительным заболеваниям у детей.

Материалы, полученные в результате исследований, изложены в руководстве «Иммунология детского возраста» (2006 г.) и монографии «Первичные дефекты иммунной системы, являющиеся следствием иммунной дисрегуляции» (2009 г.), выполненные под руководством А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. В последние годы (2011–2021 гг.) появились возможности для экспериментальной и клинической иммунной регуляции при патологических состояниях у человека, реализованных Е.А. Диновой при нейтропениях, Е.В. Дерипапой при синдроме Ниймеген, Ю.А. Родиной при интерстициальной болезни легких у пациентов с ПИД.

Особую группу ИДС представляют дефекты, являющиеся следствием иммунной дисрегуляции, ранее описанные в группе гистиоцитозов. К ним относятся первичный (в том числе семейный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — группа заболеваний макрофагов, характеризующаяся неконтролируемой активацией Т-лимфоцитов в ответ на инфекцию, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, системный эффект которых вызывает тканевые и органые повреждения, проявляющиеся лихорадкой, гепатоспленомегалией, двух–трехростковой цитопенией, гипертриглицеридемией, гипербилирубинемией, гипофибриногенемией, неврологическими нарушениями и фатальным исходом (М.Л. Минков, Г.А. Новичкова, М.А. Масчан).

Средняя продолжительность жизни у заболевших (преимущественно дети до 2 лет) до внедрения современных протоколов химио- и иммуносупрессивной терапии и ТГСК составляла 2–3 мес, в связи с чем в клинике НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева впервые в стране проведена сравнительная оценка эффективности международных протоколов химиоиммунотерапии и аллогенной ТГСК. Показан 50 % эффект химио-, иммуно- и сопроводительной терапии и абсолютный эффект ТГСК — 14 из 14 больных выжили, в том числе 3 из 3 при неродственной ТГСК. В отличие от ГЛГ гистиоцитоз из клеток Лангерганса подлежит программному лечению химиопрепаратами (протоколы лечения группы DAL, Германия). После их внедрения в лечебную практику при наиболее тяжелых полисистемных заболеваниях общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость больных составили соответственно 80 % и 60 % (М.Л. Минков, Г.А. Новичкова).

Радикальным методом терапии, применимым к большинству ИДС, стала ТГСК, позволяющая

в случае ее успешного выполнения добиться полной коррекции иммунологического дефекта. Первая трансплантация больному с ИДС в нашей стране была проведена нашими сотрудниками (А.А. Масчан, Е.В. Скоробогатова, И.Б. Резник) в 1995 г. В течение последующих лет было налажено эффективное международное сотрудничество с профессором Аланом Фишером (Госпиталь Неккер, Париж, Франция) в области подбора доноров ГСК, разработаны оригинальные режимы кондиционирования и профилактики инфекционных осложнений. Итоги этих кооперированных исследований подведены в диссертационной работе Е.Д. Пашанова, обобщившего результаты 170 трансплантаций у детей с комбинированными иммунодефицитами, ИДС с преимущественными дефектами антителообразования и дефектами фагоцитоза, общая эффективность которых составила 75 %. В новом здании НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (введено в строй в 2011 г.) технологии ТГСК у больных ПИД усовершенствованы, отлажена логистика пациентов, методы клеточной терапии транслированы в РДКБ и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (Д.Н. Балашов, Ю.В. Сковрцова, А.Л. Лаберко), процесс ТГСК отцифрован, благодаря чему все центры ТГСК и более 50 региональных отделений онкологии и гематологии объединены общей программой и управлением ТГСК (М.А. Масчан, Ю.В. Старичкова). В настоящее время в России трансплантируется 20 % ПИД Европы.

НИИ ДГ стал организатором внедрения в России международных протоколов лечения детей, больных онкологическими и гематологическими заболеваниями, и обучения врачей и медицинских сестер новым технологиям кооперированных клинических исследований.

При поддержке благотворительных международных организаций — «Гематологи мира — детям», «Горбачев-Фонд» (Россия), Gigacs Foundation (Австрия), CLIC (Великобритания), Care (Германия), CONTACTE (Германия), «Врачи без границ» (Франция), Fred Matser (Голландия) и др. была организована беспрецедентная подготовка специалистов Института и врачей-гематологов, онкологов и иммунологов субъектов РФ в лучших университетах и научных клиниках Австрии, Великобритании, Германии, Израиля, Канады, США и Франции, в результате чего в России с 1991 по 1996 г. осуществлено открытие на базах республиканских, краевых и областных детских больниц 68 центров (отделений) детской гематологии/онкологии, где дети стали получать стандартизированное лечение на основе адаптированных к условиям России протоколов лечения, используемых в Германии и США.

Уникальной моделью успешного внедрения новых технологий, точкой роста развития гематологии/онкологии является драматическая история лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Именно достижения в лечении этого заболевания в полной мере продемонстрировали возможности

современной высокодозной химиотерапии и роль сопроводительной терапии для ее успеха, а также ключевое значение организации многоцентровых рандомизированных исследований, исключающих селекцию пациентов и медицинского персонала для доказательства эффективности и максимально быстрого внедрения в практику здравоохранения.

Основываясь на рандомизированных исследованиях DFCl (США) и ALLVI (Нидерланды) и опыте, накопленном группой БФМ (Германия), сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством А.И. Карачунского был разработан и научно обоснован первый в России протокол лечения ОЛЛ у детей (ОЛЛ-МБ-91). В отличие от ранее использованных протоколов, создававшихся эмпирически на основе предшествующего клинического опыта, основной научной идеей новой программы лечения стало представление о ключевой роли оккультной (скрытой) нейтролейкемии, которая имеется у каждого больного и имеет ключевое значение в происхождении рецидивов и, следовательно, неудач в лечении ОЛЛ у детей. Объективность исследования и обоснование его внедрения в практику потребовали создания кооперированной группы в составе 6 клиник в 1991–1995 гг. (А.И. Карачунский, А.М. Тимаков, Л.Г. Фечина, Г.А. Новичкова, В.В. Лебедев, А.В. Шамардина). Итоги этой работы были подведены в 1999 г. (А.И. Карачунский), и они показали, что эффективность нового отечественного протокола сопоставима с результатами лечения больных по германскому протоколу BFM-90м и БРВ больных составила 70 %. Вместе с тем токсичность и, следовательно, объем и стоимость сопроводительного лечения, а также длительность госпитализации больных были значительно ниже, чем при использовании протокола германской кооперированной группы BFM. В 1999 г. была организована российско-белорусская кооперированная группа, включающая 32 клиники и способная рекрутировать до 500 больных в год. В 2001 г. подведен 10-летний опыт сравнительного использования 2 протоколов лечения – германского и российского (А.М. Тимаков, Н.В. Мякова и др.) – и проведена оценка факторов риска, позволяющих дифференцировать лечебную тактику на базе этих 2 протоколов лечения ОЛЛ более чем у 800 больных, что позволило повысить результаты лечения ОЛЛ до уровня 80 % выживаемости. Революционные изменения в лечении и прогнозе ОЛЛ у новорожденных и детей первого года жизни проведены благодаря методам молекулярно-биологической диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни в рамках кооперированных исследований в России (Л.Г. Фечина, Г.А. Цаур).

В 2002 г. начата 2-я, в 2008 г. – 3-я, в 2015 г. – 4-я версии российского протокола, каждая из которых добавляет от 3 до 5 % к показателю БРВ (А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцев, Е.Р. Рогачева, Д.В. Литвинов). В кооперированном исследовании участвуют 59 регионов России, Белоруссия, Казах-

стан, Узбекистан, Киргизия и Армения. Ежегодно в базы данных кооперированного исследования включаются более 1200 пациентов.

Нелимфобластные (миелобластные) лейкозы (ОМЛ) у детей – группа заболеваний с 11 различными фенотипическими признаками субстрата опухоли и плохим прогнозом. Понадобилось 20 лет для того, чтобы по аналогии с ОЛЛ последовательно пройти путь по изучению биологии опухоли, иммунологических маркеров дифференцировки (Р.В. Ленская, Л.В. Байдун), цитогенетических (А.Г. Сергеев, Е.А. Исаева, О.В. Алейникова) и молекулярно-генетических маркеров опухоли (В.С. Жаринов, Т.В. Наседкина, Е.В. Флейшман и др.). Оказалось, что практически все случаи ОМЛ имеют характерные молекулярно-генетические маркеры, затрагивающие транскрипцию, нарушения проведения сигналов (тирозинкиназа) и ацетилирование хроматина. Помимо диагностических возможностей полимеразная цепная реакция позволила контролировать минимальную резидуальную болезнь, т. е. решать вопрос об интенсификации терапии (А.А. Масчан, М.М. Шнейдер).

Использование аллогенной и аутологичной ТГСК в I ремиссии ОМЛ с факторами риска (отсутствие цитогенетической и молекулярной ремиссии) позволило в течение последних 7 лет увеличить выживаемость детей с ОМЛ в 2 раза (до 70 %) (А.А. Масчан, О.В. Алейникова, Г.А. Новичкова).

Демонстрацией выдающегося успеха молекулярной медицины и следующих за этим новых технологий лечения является терапия одного из вариантов ОМЛ, одной из самых тяжелых его форм – острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Транслокация t(15;17) (q22; q12), протекающая с образованием химерного гена *PML-RAR*, патогномоничная для этого заболевания, как оказалось, может быть подавлена полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА), которая способна подавлять транскрипцию *PML-RAR*, обрывая тем самым путь лейкогенеза, и инициирует созревание опухолевых промиелоцитов до гранулоцитов *in vitro* и *in vivo*. Сотрудники Центра впервые с успехом использовали АТРА в России, получив опытные образцы препарата в 1995 г. (Е.В. Самочатова), а затем последовал путь развития технологии комбинированного лечения – АТРА с химиопрепаратами, с разработкой специальных методов сопроводительной терапии в моноцентровом, а с 2000 г. – многоцентровом кооперированном исследовании с российскими и белорусскими коллегами, результатом которого стал полный охват всех детей с ОПЛ в России и Белоруссии с общим результатом выживаемости, достигающей 85 %.

Первый протокол лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) у детей с использованием химиопрепаратов в комбинации с ритуксимабом (антител к CD20) в 2004 г. стал предметом клинических испытаний у 35 детей в возрасте от 2 до 17 лет (Е.В. Самочатова). Наблюдение за этой группой больных в течение 2 лет показало, что только в 1 слу-

чае была констатирована первичная резистентность опухоли и 1 ребенок развил рецидив, 82 % больных находятся в ремиссии. Успехи в лечении болезни Ходжкина у детей в РФ связаны с внедрением в практику протокола лечения, разработанного немецкими специалистами (HD-DAL-90). Он показал высокую эффективность при низкой токсичности, позволяющей вести пациентов амбулаторно; по нашим данным, бессобытийная выживаемость (БСВ) в течение 10 лет составила у детей до 14 лет 81 %, ОВ – 94 % (Н.В. Мякова). Использование этого протокола у подростков возрасте 15–21 года и у взрослых до 29 лет показало аналогичные результаты – БСВ во всей группе составила 79 %, ОВ – 90 % (Е.П. Иванова).

В течение 20 лет (1991–2011 гг.) нашими сотрудниками (А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Д.В. Литвинов, М.А. Масчан и др.) были последовательно организованы и проведены моноцентровые, а затем многоцентровые рандомизированные исследования сравнительной эффективности протоколов лечения приобретенных АА, включающих циклоспорин А; циклоспорин в комбинации с низкими дозами преднизолона и метандростенолона; циклоспорин и анти-timoцитарный глобулин (АТГ); циклоспорин, АТГ и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и, наконец, аллогенную ТГСК с щадящими режимами кондиционирования. Для каждого из перечисленных протоколов лечения выявлены прогностические факторы успеха и профиль токсичности препаратов, впервые описан феномен «циклоспориновой зависимости» у детей, расшифрован его патогенез и даны рекомендации по его преодолению. Разработан и внедрен в практику метод щадящего кондиционирования при АА, оптимальные методы гемотрансфузионной поддержки с фильтрацией, а в дальнейшем — с облучением компонентов крови, получаемых аппаратным методом.

Налаженный учет и использование современных протоколов лечения больных в 68 центрах детской гематологии/онкологии субъектов РФ позволили достичь 80–94 % выживаемости пациентов с тяжелыми и сверхтяжелыми АА, получившими ТГСК от HLA-совместимого донора, у 40–60 % – при неродственной ТГСК; комбинированная терапия (АТГ + циклоспорин) у больных с легкими и среднетяжелыми АА дает сравнимые результаты.

Многoletние эпидемиологические исследования болезней крови у детей и подростков в субъектах РФ (В.М. Чернов, Г.И. Сидорович, И.С. Тарасова), в том числе и в субъектах, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Р.В. Ленская, С.С. Лория, И.С. Тарасова и др.), показали, что ведущей проблемой народонаселения и здравоохранения являются анемии, что было подтверждено данными Всероссийской диспансеризации детского населения, проведенной в 2002 г. У детей 90 % анемий (у взрослых – 80 %) занимает железодефицитная анемия (ЖДА), причем ее распространенность в возрасте до 15 лет за 10 лет

(1992–2002 гг.) выросла со 103 до 591 случая на 100 000, у подростков с 15 до 18 лет – с 452 до 1821 на 100 000 населения. Многочисленные рекомендации по антенатальной, интранатальной и постнатальной профилактике ЖДА, исследования сравнительной эффективности 18 зарегистрированных в РФ препаратов железа, обучающие программы для врачей, издание специального журнала «Анемия» для врачей-акушеров, педиатров, терапевтов, нефрологов, организация «Железного клуба», а затем общероссийской рабочей группы по анемии позволили установить контроль за этой патологией (В.М. Чернов, И.С. Тарасова).

Научные исследования в области обмена железа и его регуляции в онтогенезе прежде всего коснулись изучения роли эритропоэтина (ЭПО) – физиологического регулятора продукции эритроцитов, играющего центральную роль в клинике первичных и вторичных нарушений эритрона, выяснению патогенеза ЭПО-дефицитных состояний, таких как ранняя анемия недоношенных детей, анемия пубертатного периода, анемия беременных и др. (Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов).

К наиболее интересным научным данным, полученным в многолетних исследованиях Рязанского филиала НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, следует отнести новую информацию по патогенезу и тактике ЭПО-терапии ранней анемии недоношенных детей (Е.Ф. Моршакова, И.П. Борисова), роли эритропоэтиновой недостаточности в развитии анемии беременных (В.Г. Демихов), возрастной эволюции трансферриновых рецепторов сыворотки крови (О.Н. Камушкина) и патогенезу анемии в период становления репродуктивной функции у девочек-подростков (А.П. Баранов), патогенетическому обоснованию применения ЭПО и его комбинации с внутривенными препаратами железа при онкологических заболеваниях (А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова).

Успехи отечественной гематологии в области физиологии и патологии эритрона представлены сотрудниками НИИ ДГ/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Под руководством Ю.Н. Токарева были описаны ранее неизвестные заболевания, такие как наследственный гемохроматоз, наследственная полицитемия Средневолжского региона России, все 8 российских вариантов гемоглобинопатий и 6 дефектов фермента (Г-6ФД). Ю.Н. Токареву принадлежит открытие адаптационного эритроцитопенического синдрома у космонавтов (анемия космонавтов) и наследственной энзимопатической метгемоглобинопатии в Якутии. В течение 30 лет он и его ученики (Н.С. Сметанина, Н.А. Карамян, Е.Г. Казанец, Е.С. Ковригина и др.) совместно с Международным центром по идентификации гемоглобинопатии и отделом биохимии и молекулярной биологии Медицинского колледжа Джорджии (США) провели молекулярно-генетические исследования (ДНК и РНК) 290 детей с различными вариантами гемоглобинопатии, 99 больных с β -талассемией,

70 пациентов с α -талассемией (Н.С. Сметанина). В результате этой работы установлены 2 новые мутации и 1 большая делеция в области β -глобинового локуса, приводящие к β -талассемии, открыт новый нестабильный гемоглобин «Алеша», вызывающий тяжелую гемолитическую анемию.

Фундаментальные молекулярно-генетические исследования проведены у больных гемохроматозом (Ю.Н. Токарев, Д.А. Сеттарова), описаны 5 вариантов первичных заболеваний, связанных с перегрузкой железом, и этапы их эволюции от неонатального гемохроматоза до гемохроматоза пожилых. Определены молекулярно-генетические маркеры и дифференцированная терапия анемии Даймонда–Блекфана (Н.С. Сметанина, Г.С. Овсянникова).

Новые технологии лечения больных с наследственными гемолитическими анемиями и прежде всего талассемическими синдромами включают аллогенную ТГСК, анализ эффективности которой был выполнен нашим сотрудником Д.Г. Газиевым в отделении гематологии и Центре трансплантации г. Пезаро (Италия). Обобщенный материал составил 800 больных, наблюдающихся в течение 20 лет. Это исследование показало, что аллогенная ТГСК является единственным методом радикального лечения талассемии с суммарным эффектом, достигшим 80 %.

Определено влияние на здоровье детей с разными степенями гемолитической болезни новорожденных (ГБН) методов и сроков родоразрешения (М.В. Алексеев), установлено прогностическое значение провоспалительных интерлейкинов и подклассов анти-D-резус-антител в прогнозе развития резус-сенсibilизации новорожденных (А.В. Хватова).

Новые технологии лечения аутоиммунных наследственных и гемолитических анемий, хронических форм идиопатической тромбоцитопенической пурпуры включили разработку и внедрение в практику эндоваскулярной окклюзии селезенки (А.Ю. Никаноров), лечение отечной формы ГБН, включающие кордоцентез с внутривенными заместительными трансфузиями эритроцитов у плода и лапароцентез и заменные переливания фильтрованными препаратами крови у новорожденных (Е.А. Чистозвонова). Реализована новая концепция гемотрансфузионной службы в детской онкологии и гематологии, объединяющая производственную и клиническую трансфузиологию, биобанкинг и производство клеточных препаратов (П.Е. Трахтман). НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева стал одним из инициаторов и вдохновителей государственного регистра доноров костного мозга и стволовых клеток (П.Е. Трахтман, К.И. Киргизов).

Принципиально важным направлением научных исследований в детской гематологии и медицине является гемостазиология, изучающая генетически детерминированные и приобретенные заболевания системы гемостаза, сопровождающиеся геморрагическим синдромом и/или развитием тромбозов, часто определяющими неблагоприятные исходы в клинике

хирургических и внутренних болезней (П.А. Жарков). Сотрудники НИИ ДГ/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработали дифференцированную тактику ведения больных, основанную на фармакоэкономических расчетах (В.М. Чернов, Л.Н. Якунина, В.В. Вдовин, П.В. Свиринов): для детей с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии – профилактический метод; для детей с легкой формой гемофилии А – использование десмопрессина, обеспечивающего освобождение фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда из депо эндотелиальных клеток; при ингибиторной гемофилии – активированных факторов протромбинового комплекса и/или активированного рекомбинантного фактора VII. Проведен анализ распространенности тромбоцитопатий (Н.Н. Андреева) и тромбофилий (Е.В. Ройтман) у детей и подростков. В течение последних 10 лет в Центре организована уникальная служба оценки гемостаза (Ф.И. Атауллаханов, М.А. Пантелеев, П.А. Жарков и др.), позволившая выполнить функциональные исследования в области тромбоцитопатий, лабораторного контроля тромбозов глубоких вен в онкологии, патогенеза тромботических расстройств при лечении онкологических и инфекционных заболеваний, включая многоцентровые исследования гемостаза и его коррекции при коронавирусной инфекции (COVID-19) впервые проведенные в нашей стране (Ф.И. Атауллаханов, Д.Н. Проценко и др.).

Определены структура врожденных опухолей у детей (А.Г. Талалаев, Д.М. Коновалов), перспективы трансляции технологий и протоколов лечения гемобластозов у детей на подростков и молодых взрослых (В.В. Птушкин, С.В. Семочкин, Н.В. Жуков, С.В. Миненко). Организовано и успешно функционирует в Центре специализированное подростковое отделение для детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями (А.И. Карачунский, Д.В. Литвинов).

В течение последних лет завершены фундаментальные исследования по оптимизации терапии эмбриональных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) (Э.В. Кумирова), медуллобластом у детей раннего возраста (Е.А. Сальникова). Установлены стандартизированные показатели заболеваемости опухолями головного мозга (ОГМ) у детей в России (3,9 на 100 000), что соответствует данным, полученным в развитых странах, причем соотношение ОГМ и опухолей спинного мозга составило 44 % (М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, М.В. Мушинская). Выживаемость детей с опухолями ЦНС, получивших программное лечение, увеличилась более чем в 2 раза по сравнению с выживаемостью пациентов на непрограммной терапии.

К 2002 г. в стране подведены итоги работы организованной кооперированной группы специалистов, объединяющей 17 клиник в 10 субъектах РФ в области лечения ОГМ у детей, созданной заслуженным врачом РФ, профессором А.Ф. Бухны и профессором

О.Г. Желудковой. Кооперированная группа использовала новые модификации протоколов, разработанные SIOP и в Центре, — РО/02 и РО/04 (с увеличенными дозами циклофосфана и карбоплатина) для медуллобластом с 5-летней выживаемостью 60 % и 51 % соответственно (О.Г. Желудкова, М.Б. Белогурова и др.). Дальнейший прогресс в лечении ОГМ связан с выделением молекулярных дефектов, обуславливающих развитие отдельных опухолей и поиска точечных (таргетных) препаратов. Новые данные по молекулярной диагностике и таргетному лечению ОГМ представлены в работах А.Е. Друзя и Л.И. Папуши.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены исследования в области лечения опухолей у детей первого года жизни (С.Р. Варфоломеева), опухолей костей (Д.В. Ковалев), опухолей малого таза у девочек (В.Ф. Коколина). Разработан и внедрен в практику риск-адаптированный протокол лечения нейробластомы, опухолей печени, рабдомиосаркомы (С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская). Внедрены в практику эффективные микрохирургические технологии лечения осложненных форм портальной гипертензии (М.К. Сухов), нейробластом торакоабдоминальной локализации (Е.С. Андреев), опухолей головы и шеи (Н.С. Грачёв), органосохраняющие операции при опухолях костей (Н.А. Большаков) и печени (Д.Г. Ахаладзе) у детей. Выполнены фундаментальные исследования по молекулярной визуализации в контроле остаточных опухолевых клеток у детей, больных онкологическими заболеваниями (Ю.Н. Ликарь). Внедрены в практику оптимальные методы лучевой диагностики (Г.В. Терещенко) и ЛТ (А.В. Нечеснюк).

Принципиальным достижением Центра является организация новой структуры инфекционного контроля и научное обоснование ее функции в детской онкологии/гематологии на основе работы центров по контролю и профилактике заболеваний (США) и отделений коммунальной гигиены больниц (Германия) (Г.А. Новичкова, Г.Г. Солопова), разработка идеологии работы дневного стационара детской гематологии-онкологии и иммунологии (А.В. Пшонкин, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина).

Основным достижением этих исследований НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева является перевод их из формата моноцентровых в многоцентровые, что сопровождается эффективной подготовкой специалистов детских онкологов-гематологов и самым быстрым и эффективным путем внедрения высокотехнологичных методов лечения детей с онкологическими заболеваниями в практику здравоохранения.

Дальнейший поиск новых механизмов биологически опосредованной терапии рака, прежде всего, как альтернатива токсичной химиотерапии, привел к разработке методов адоптивной иммунотерапии (АИТ), основанной на введении в организм больного аутологичных или аллогенных клеток иммунной системы, способных специфически распознавать и убивать опухолевые клетки. Одним из вариантов АИТ стала трансплантация костного мозга или, как теперь принято

точно называть эту терапевтическую опцию, — ТГСК.

Сотрудниками Центра проведено более 3500 ТГСК (с 1994 г.) — аллогенных родственных и неродственных, аутологичных, гаплоидентичных, пуповинных ГСК. Все они выполнены большой командой междисциплинарных специалистов под руководством А.А. Масчана и М.А. Масчана (Д.Н. Балашов, П.Е. Трахтман, Ю.В. Скворцова и др.). Гигантский объем информации, полученный в результате собственных исследований, привел к выводу о том, что трансплантируемый пул мононуклеарной фракции клеток периферической крови или костного мозга содержит не только ГСК, но и другие стволовые клетки, например эндотелиальные клетки-предшественники, клетки-предшественники нервной ткани, мышц и т. д. Это свидетельствует о том, что именно костный мозг является закрытым от регулирующих гомеостатических механизмов убежищем пула стволовых клеток всех тканей организма, а кровь — транспортной системой, обеспечивающей ежесекундное восстановление погибших клеток из депо, а не на местном уровне. Ясно, что эти знания при их детальной проверке и подтверждении повлекут за собой революционные технологические решения в области научно-обоснованной клеточной терапии, что получило развитие в использовании генно-инженерных конструкций Т-клеточного рецептора в лечении В-клеточного ОЛЛ и В-НХЛ у детей.

Именно в НИИ ДГ/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была сформулирована инновационная идеология развития педиатрии и детской онкологии-гематологии, основанная на использовании механизмов клеточной регуляции гомеостаза многоклеточного организма ребенка в онтогенезе, организации и научно-обоснованного медицинского контроля гематологических расстройств и канцерогенеза ребенка на основе клинической иммунологии. В 2005 г. эта идея была поддержана Президентом России В.В. Путиным, НИИ ДГ был переименован в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии. В 2006–2011 гг. проведена работа по проектированию, строительству, оборудованию нового междисциплинарного инновационного Центра гематологии, онкологии и иммунологии, которому по инициативе сотрудников в день открытия инновационной клиники 01.06.2011 впервые в стране было присвоено имя Димы Рогачева — ребенка, больного лейкемией, и он получил статус национального медицинского исследовательского центра.

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева — первая в стране специализированная клиника, организованная по принципу «мать—дитя», отмечает 10-летний юбилей. За это время учреждение стало родным домом для детей, родителей, медицинского и педагогического персонала. Каждый ребенок в клинике находится вместе с мамой или другим членом семьи, для которых созданы оптимальные условия проживания и питания. Это является самым значимым достижением в работе Центра.



В 2013 г. Правительством РФ Центру был передан подмосковный санаторий «Русское поле», на базе которого создано реабилитационное структурное подразделение, впервые в стране организовавшее реабилитацию детей, выздоровевших от рака, и членов их семей.

Среди инновационных реабилитационных разработок — нейрокогнитивная и физическая реабилитация в онкологии; реабилитация детей первого года жизни; реабилитация детей с ОГМ, гемобластомами; реабилитация пациентов, перенесших ТГСК. Важнейшим достижением Центра являются совместные с учеными Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США) исследования отдаленных результатов лечения больных и их реабилитации.

Сегодня в клинике НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева насчитывается 470 специализированных коек, а в его стенах ежедневно находятся более 500 детей. В течение года в Центре получают лечение более 12 000 пациентов, из них 1500 — первичные больные, осуществляется более 2500 высокотехнологичных операций, 250 ТГСК, свыше 2500 пациентов и членов их семей получают комплексную медико-психолого-социальную реабилитацию. В Центре разработаны и широко используются инновационные методы ТГСК, клеточной терапии с использованием мезенхимальных клеток и инженерных конструкторов Т-клеточных рецепторов (CAR-T), междисциплинарные хирургические вмешательства, прецизионная ЛТ, работают кооперированные группы исследований во всех областях гематологии/онкологии, включая орфанную патологию. В течение последних 10 лет (2011–2021 гг.) в Центре организованы 6 научно-ис-

следовательских институтов: Институт гематологии, иммунологии и клеточных технологий (А.А. Масчан), Институт онкологии, радиологии и ядерной медицины (А.И. Карачунский), Высшая школа молекулярной и экспериментальной медицины (М.А. Масчан), Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» (А.Ф. Карелин), Институт онкологии и детской хирургии (Н.С. Грачёв) и Институт управления и телемедицинских технологий (А.А. Иванова). Научную базу НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представляют 22 лаборатории, в которых выполняются фундаментальные и прикладные исследования в области генетики, молекулярной биологии, фенотипирования клеток крови и иммунной системы, инфекционного контроля, гемостаза и нейрокогнитивного развития. Сотрудники Центра являются научными руководителями РДКБ (А.Г. Румянцев) и Морозовской детской городской клинической больницы (А.И. Карачунский). Клинику НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и научно-клинический совет, определяющий взаимодействие науки и практики, в течение 10 лет возглавляет Г.А. Новичкова, которая сейчас является генеральным директором Центра.

В Центре работали и продолжают работать выдающиеся ученые и врачи 28 специальностей, среди которых академики и члены-корреспонденты РАН, РАЕН, профессора, доктора и кандидаты медицинских наук. На базе Центра расположены базовые кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет» и ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». НМИЦ ДГОИ им. Дмитрий Рогачева — кузница кадров для учреждений страны. Например, Центр обогатил школу НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Центр стал инициатором организации в 2009 г. Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), объединившего более 1200 врачей России, работающих в области гематологии/онкологии. Совместно с Обществом в стране проведена стандартизация методов диагностики и лечения онкологических больных, позволившая добиться выздоровления более 80 % детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Организаторами НОДГО были А.А. Масчан, С.Р. Варфоломеева, К.И. Киргизов. В 2013 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева организовано Национальное общество экспертов в области ПИД (НАЭПИД), организовавшее работу всероссийского регистра ПИД и совместную работу детских и взрослых иммунологов. Его возглавили А.Г. Румянцев и А.Ю. Щербина. В 2014 г. был организован Эндаумент-фонд «Наука — детям» для поддержки ведущих научных российских проектов и исследований в области детской гематологии, онкологии и иммунологии. Инициатор организации Фонда и председатель правления — медицинский директор, а ныне — генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор Г.А. Новичкова.

Сотрудники Центра были инициаторами и активными участниками работы благотворительных фондов, оказывающих помощь пациентам и медицинским работникам в организации лечения детей с онкологическими заболеваниями. Среди них БФ «Лечим вместе» (учрежден в 1999 г.), «Подари жизнь» (учрежден в 2006 г.), «Подсолнух» (учрежден в 2008 г.), Константина Хабенского (учрежден в 2008 г.) и др.

Впервые в России на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была разработана и внедрена модель пансионата при медицинском учреждении, в котором проживают от 130 до 150 иногородних детей и членов их семей из 85 субъектов РФ.

В пансионате все устроено для того, чтобы пациенты и их родители чувствовали себя комфортно — уютные комнаты на одну семью, удобные детские кровати, манежи, множество интересных и безопасных игрушек, которые легко мыть. Для пациентов старшего возраста есть большие игровые комнаты, где есть все необходимое для конструирования, рисования, лепки, игры в прятки. Дети могут общаться друг с другом, учиться, но главное — получить высокотехнологичную медицинскую помощь в кругу семьи.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева работает госпитальная школа как структурное подразделение ГБОУ г. Москвы «Школа № 109», директором которого является академик РАО, д.пед.н., заслуженный учитель России Е.А. Ямбург. В школе при Центре организована и поддерживается образовательная среда, учитывающая как особенности процесса лечения ребенка и состояние его здоровья, так и требования государственных образовательных стандартов к получению знаний. В основе образовательного процесса лежит личностно-ориентированный подход. В школе проводится обучение с 1-го по 11-й классы. Для учеников 9-го и 11-го классов каждый год организуются выпускные экзамены, на которых выпускники сдают ОГЭ и ЕГЭ. По результатам обучения выпускники школы получают аттестат. В рамках дополнительного образования проводятся уроки изобразительного искусства. Занятия проходят как в групповой, так и в индивидуальной форме. При этом 70 % учеников обучаются индивидуально, 30 % посещают групповые занятия. Индивидуальные занятия предназначены для детей,

лишенных возможности передвигаться, и для пациентов, находящихся на постельном режиме по заключению лечащего врача. Они проводятся в палате или дистанционно (с помощью программ Skype или Zoom). Из 500 пациентов каждый день обучаются от 160 до 200 детей. Групповые занятия проходят в школе, наполняемость каждого класса составляет от 2 до 12 человек. Уроки проходят в корпусе Центра и на базе Лечебно-реабилитационного центра «Русское поле», которые оснащены необходимым оборудованием, отвечающим современным требованиям: интерактивная доска, аудиторные поворотные доски на 180°, проектор, компьютерный класс, телевизионное оборудование.

Подобная образовательная модель была выстроена в России впервые и является уникальной, она получила поддержку Московского правительства, а позже — министерств образования и здравоохранения РФ. Проект получил название «УчимЗнаем», а возглавил его заслуженный работник образования РФ, д.пед.н., профессор С.В. Шариков, команда которого в течение последних 5 лет транслировала опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева во все федеральные центры и 45 субъектов РФ.

Ближайшие планы развития Центра определены государственной программой: завершение в 2022 г. строительства нового корпуса НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева со специальным ядерным центром для детей, расширение коечного фонда для организации службы нейроонкологии и высокотехнологичной хирургии головы и шеи, организации специализированного центра клеточных технологий. Начато внедрение рабочего регистра детского рака в учреждениях субъектов РФ, продумана система подготовки, переподготовки и допуска к профессии специалистов детских онкологов-гематологов в стране. Центр ведет проспективную работу по укреплению материально-технической базы реабилитации детей, выздоровевших от рака, и рассчитывает на поддержку законодательной и исполнительной властей РФ в этом вопросе.

Наша цель — полное биологическое выздоровление ребенка и создание условий для развития и сохранения здоровья в течение всей его последующей жизни. Наш девиз: «Каждый ребенок с онкологическим заболеванием должен быть излечен».

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам назначения фактора свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН – эфморектоког альфа) пациентам с гемофилией А

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам назначения фактора свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН – эфморектоког альфа) пациентам с гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):142–3.

Resolution of the Expert council on current issues of prescribing clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa) in patients with hemophilia A

For citation: Resolution of the Expert council on current issues of prescribing clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa) in patients with hemophilia A. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):142–3.

В ходе Совета экспертов, который состоялся 11 мая 2021 г., обсуждались критерии назначения препарата фактора свертывания крови VIII (эфморектоког альфа) с пролонгированным периодом полувыведения пациентам с гемофилией А.

В совещании приняли участие 6 экспертов:

- Надежда Ивановна Зозуля — д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва);
- Татьяна Андреевна Андреева — к.м.н., заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
- Виктор Юрьевич Петров — д.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
- Павел Александрович Жарков — д.м.н., заведующий отделом патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);
- Татьяна Юрьевна Полянская — к.м.н., с.н.с. отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва);
- Владимир Юрьевич Зоренко — д.м.н., профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва).

В ходе Экспертного совета были рассмотрены данные эффективности и безопасности применения препарата эфморектоког альфа у пациентов с гемофилией А.

Эфморектоког альфа — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (rFVIIIc), производимый с помощью человеческой клеточной линии без добавления человеческих и животных белков в процессе производства. Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения (250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 1500 МЕ, 2000 МЕ и 3000 МЕ во флаконе) с 3 мл растворителя в стеклянном предварительно заполненном шприце [1].

Увеличение периода полувыведения эфморектоког альфа в 1,5 раза по сравнению со стандартными факторами VIII происходит посредством связывания Fc-домена препарата с неонатальным Fc-рецептором,

что позволяет избежать лизосомной деградации путем повторного включения данных белков в циркуляцию в плазме крови. Увеличенный период полувыведения эфморектоког альфа позволяет снизить количество инфузий при проведении профилактики у 99 % пациентов, при этом у 30 % больных — до 73 инфузий в год [1–3].

При оценке эффективности препарата эфморектоког альфа при профилактическом лечении у пациентов с гемофилией А было отмечено уменьшение медианы годовой частоты всех кровотечений до 0–2, а спонтанных гемартрозов — до 0. При длительном наблюдении не зарегистрировано развития ингибиторов на фоне терапии препаратом эфморектоког альфа у ранее леченных пациентов. У ранее не леченных больных частота развития ингибиторов в высоком титре составила 16,3 % [4–7].

Необходимо отметить, что при применении эфморектоког альфа, независимо от режима терапии,

получаемого до начала исследования, у пациентов наблюдалось постоянное улучшение по Шкале состояния суставов при гемофилии (mHJHS). По сравнению с исходной оценкой в исследовании A-LONG среднее улучшение через 2 года в исследовании ASPIRE составило $-4,1$ (95 % доверительный интервал (ДИ) $-6,5; -1,8; p = 0,001$) [4–6]. Также отмечено повышение качества жизни пациентов, особенно таких его составляющих, как физический компонент здоровья, спорт и досуг, а также общее самочувствие [8].

На основании обсуждения вышеперечисленных данных участники Совета экспертов заключили, что

возможно назначение профилактической терапии эфмороктокогом альфа ранее леченым пациентам, получавшим терапию любым концентратом фактора свертывания крови VIII, при наличии одного из нижеследующих критериев:

1. Необходимость снижения частоты введения препарата при проведении профилактического лечения.
 2. Недостаточная эффективность проводимой профилактической терапии: развитие повторных эпизодов кровотечений, прогрессирование артропатии.
 3. Необходимость меньшего объема введения.
- Резолюция принята единогласно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Элоктейт (эфмороктоког альфа) ЛП-006034. [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 17.08.2020). [Instructions for the medical use of the drug Eloctate (Efmorotocog alpha) LP-006034. [Electronic resource]: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (appeal date 17.08.2020). (In Russ.).
2. McCue J., Kshirsagar R., Selvitelli K., Lu Q., Zhang M., Mei B., Peters R., Pierce G.F., Dumont J., Raso S., Reichert H. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals* 2015;43(4):213–9. doi: 10.1016/j.biologicals.2015.05.012.
3. Rath T., Baker K., Dumont J.A., Peters R.T., Jiang H., Qiao S.-W., Lencer W.I., Pierce G.F., Blumberg R.S. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol* 2015;35(2):235–54. doi: 10.3109/07388551.2013.834293.
4. Powell J.S., Josephson N.C., Quon D., Ragni M.V., Cheng G., Li E., Jiang H., Li L., Dumont J.A., Goyal J., Zhang X., Sommer J., McCue J., Barbeti M., Luk A., Pierce G.F. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in haemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031–7. doi: 10.1182/blood-2011-09-382846.
5. Young G., Mahlangu J., Kulkarni R., Nolan B., Liesner R., Pasi J., Barnes C., Neelakantan S., Gambino G., Cristiano L.M., Pierce G.F., Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):967–77. doi: 10.1111/jth.12911.
6. Nolan B., Mahlangu J., Pabinger I., Young G., Konkle B.A., Barnes C., Nogami K., Santagostino E., Pasi K.J., Khoo L., Winding B., Yuan H., Fruebis J., Rudin D., Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020;26(3):494–502. doi: 10.1111/hae.13953.
7. Königs C., Ozelo M.C., Dunn A., Kulkarni R., Nolan B., Brown S.A., Liesner R., Schiavulli M., Gunawardena S., Mukhopadhyay S., Jayawardene D., Winding B., Carcao M. Final Results of PUPs A-LONG Study: Evaluating Safety and Efficacy of rFVIII Fc in Previously Untreated Patients with Haemophilia A (abstr.). *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(Suppl 1).
8. Wyrwich K.W., Krishnan S., Auguste P., Poon J.-L., von Maltzahn R., Yu R., Pierce G.F., Mei B., Mahlangu J., von Mackensen S. 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;22(6):866–72. doi: 10.1111/hae.12987.

Статья поступила в редакцию: 14.05.2021. Принята в печать: 28.05.2021.

Article was received by the editorial staff: 14.05.2021. Accepted for publication: 28.05.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152>

Москва, 20 марта 2021 г.

Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами

Для цитирования: Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):144–52.

Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas

For citation: Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):144–52.

Участники Экспертного совета:

- **Куцев Сергей Иванович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России.
- **Масчан Алексей Александрович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом детской гематологии и онкологии, профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом детской гематологии и онкологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Белогурова Маргарита Борисовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры МСЭ и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России, заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)», ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
- **Донюш Елена Крониловна** — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Дорофеева Марина Юрьевна** — кандидат медицинских наук, невролог-эпилептолог, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Желудкова Ольга Григорьевна** — доктор медицинских наук, профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».
- **Захарьян Екатерина Анатольевна** — кандидат медицинских наук, врач-травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России.
- **Карандашева Кристина Олеговна** — научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». Провела ретроспективный анализ данных NGS более чем у 1800 пациентов с нейрофиброматозом I и II типов; разработала алгоритм анализа данных NGS, позволяющий увеличить эффективность поиска соматических мутаций; повысила уровень выявляемости мутаций у пациентов с мозаичными формами нейрофиброматозов.
- **Мазеркина Надежда Александровна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; член Российской ассоциации эндокринологов, ESE (Европейское общество эндокринологов), ENEA (Европейская нейроэндокринологическая ассоциация).
- **Мареева Юлия Михайловна** — кандидат медицинских наук, врач-детский онколог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», участник научно-исследовательского проекта «Наследственные опухолевые синдромы у детей: диагностика, междисциплинарное консультирование и психологическое сопровождение».
- **Мордовцева Вероника Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», член Экспертного совета ООО «Лаборатория Гемотест», почетный член Французского научного общества дерматологов и венерологов.

- **Наумова Александра Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», врач 1-й квалификационной категории, член Ассоциации онкологов России, Национального общества детских гематологов и онкологов, Российского общества клинической онкологии, ESMO (Европейское общество медицинской онкологии).
- **Стрельников Владимир Викторович** — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», профессор кафедры общей и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Хестанов Денис Борисович** — кандидат медицинских наук, врач-детский хирург, старший научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- **Чистопрудова Анна Игоревна** — учредитель и директор Межрегиональной общественной организации содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17».

Характеристика плексиформных нейрофибром

Плексиформная нейрофиброма (ПНФ) — доброкачественная опухоль периферической нервной системы. Данная опухоль является нетипичным гистологическим вариантом нейрофибромы, характеризуется крупными размерами и диффузным ростом с вовлечением нервных узлов, сплетений и ветвей, часто выходя за пределы эпинеурия в окружающие ткани [1, 2].

Для данных опухолей характерна манифестация в раннем возрасте: в ряде случаев новообразования присутствуют с рождения [3].

ПНФ могут иметь любую локализацию, за исключением головного и спинного мозга. При интракраниальной локализации, а также при локализации в грудной или брюшной полости опухоль часто не удается выявить при клиническом осмотре и необходимо проведение инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) [4].

Размер и локализация опухоли определяют тяжесть клинических проявлений. Опухоли большого размера могут приводить к утолщению и деформации нерва, что оказывает влияние на структуру близлежащих костей, кожи и мышц. Нередко ПНФ приводят к развитию сильного болевого синдрома, ограничению подвижности, потере зрения и слуха. Также данные опухоли могут оказывать компрессионное воздействие на близлежащие органы, нарушая их нормальную функцию [5–7].

Большинство ПНФ являются доброкачественными, однако данные новообразования имеют потенциал к трансформации в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН). Как правило, процесс трансформации происходит в небольшой части ПНФ и диагностируется поздно. Ассоциированные с нейрофиброматозом I типа (NF1) ЗООПН характеризуются плохим прогнозом выживаемости, как вследствие недостатка эффективных методов лечения злокачественной саркомы мягких тканей в целом, так и по причине поздней диагностики [8, 9].

Так как ПНФ являются патогномичным признаком NF1 — заболевания, входящего в группу нейрофиброматозов, лечение данных опухолей необходимо рассматривать в рамках комплексного подхода терапии этого заболевания.

Общая характеристика нейрофиброматозов

Нейрофиброматозы — группа наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью. Общим клиническим проявлением нейрофиброматозов является формирование множественных опухолей в тканях нейроэктодермального происхождения. В настоящее время группа объединяет 3 нозологии, имеющие различную генетическую природу: NF1, нейрофиброматоз II типа (NF2) и шванноматоз. Несмотря на частично пересекающийся фенотип пациентов, заболевания различны по спектру клинических проявлений, возрасту манифестации, тяжести течения и прогнозу качества жизни [10].

NF1 (OMIM #162200) — одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний человека, характеризуется наличием гиперпигментированных пятен на коже и развитием множественных кожных и подкожных нейрофибром, несколько реже у пациентов наблюдаются ПНФ, глиомы зрительных нервов, аномалии костной системы, гамартомы радужной оболочки глаза, веснушчатость в подмышечной и паховой областях, задержки психоречевого и психомоторного развития. Как правило, заболевание манифестирует в раннем возрасте и прогрессирует в процессе жизни. NF1 ассоциирован с мутациями в гене *NF1* [3, 10, 11].

Также NF1 является частью микроделеционного синдрома 17q11.2 (OMIM #613675). Данный синдром вызван типовой делецией, захватывающей 1.4 Мб геномной ДНК, в которую наряду с другими генами попадает ген *NF1*. Для пациентов с микроделеционным синдромом 17q11.2 характерен более тяжелый фенотип, чаще ассоциированный с развитием ПНФ [12].

Патогномичным признаком NF2 (OMIM #101000) является развитие двусторонних вестибулярных шванном. Также у пациентов наблюдаются другие опухоли периферической (шванномы, нейрофибромы) и центральной (менингиомы, глиомы, глиобластомы) нервных систем. В отличие от NF1 манифестирует в зрелом возрасте. Этиологическим фактором развития NF2 являются мутации в гене *NF2* [10, 13].

Шванноматоз — наиболее редкое заболевание из группы нейрофиброматозов, характеризуется поздней манифестацией и развитием множественных

шванном по ходу периферических нервов. Клинически отличается от NF2 отсутствием вестибулярных шванном. Генетически выделяют 2 типа шванноматоза: SWNTS1, ассоциированный с мутациями в гене *SMARCB1* (OMIM #162091), и SWNTS2, ассоциированный с мутациями в гене *LZTR1* (OMIM #615670). Примечательно, что у пациентов с мутацией в гене *LZTR1* отмечается более выраженный болевой синдром [10, 14].

Эпидемиология и этиопатогенез нейрофиброматоза I типа

NF1 (болезнь фон Реклингхаузена) встречается в популяции с частотой 1 на 3000 новорожденных, являясь одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом. Подобно другим нейрофиброматозам, данное заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью [3, 10].

Этиологическим фактором развития NF1 является повреждение гена *NF1*, приводящее к снижению или утрате функции экспрессируемого онкосупрессорного белка нейрофибромина. Ген *NF1* картирован на 17-й хромосоме (17q11.2), содержит 60 экзонов и имеет протяженность 350 тыс. нуклеотидов, из которых 8454 являются кодирующими. Основная изоформа включает 57 экзонов и имеет длину 2818 аминокислотных остатков [15, 16].

Ген *NF1* экспрессируется во всех тканях организма, однако наибольший уровень экспрессии отмечен в клетках нервной системы (нейронах, немиелинизирующих шванновских клетках, олигодендроцитах), а также в клетках мозгового вещества надпочечников, лейкоцитах и семенниках [17].

В структуре нейрофибромина выделяют несколько доменов: N-концевой цистеин/серин-богатый домен (CSRД), GAP-ассоциированный домен (GRD), в состав которого входит тубулин-связывающий домен (TBD), домен фосфолипид-белкового взаимодействия (SecPH) и C-концевой домен (CTD) [17].

В цитоплазме нейрофибромин взаимодействует с элементами цитоскелета, локализуется в митотическом веретене во время митоза посредством взаимодействия с α - и β -тубулином, колокализуется с центросомой как во время митоза, так и в интерфазе посредством взаимодействия с γ -тубулином, в развивающихся нейронах колокализуется с F-актином, ассоциирует с промежуточными филаментами в дифференцирующихся кератиноцитах. Доказано присутствие нейрофибромина в ядрах шванновских клеток. В примембранной локализации нейрофибромин взаимодействует с белками Cav-1 и Spred-1; мутации в последнем ассоциированы с синдромом Легиуса [18, 19].

Основными функциями нейрофибромина являются активация Ras-GAP, подавляющая активность сигнального пути Ras, cAMP-регуляция, регулирова-

ние уровня дофамина, регуляция сигнального пути mTOR, контроль организации актинового цитоскелета, зависимый от микротрубочек транспорт в меланоцитах, нейронах и шванновских клетках, регуляция перехода от метафазы к анафазе в клеточном цикле. Нейрофибромин обладает онкосупрессорной активностью, являясь негативным регулятором Ras-опосредованного сигналинга в каскаде Ras-MAPK [17, 20].

Биаллельная потеря экспрессии *NF1* приводит к перманентной активации Ras-зависимых сигнальных путей, способствуя туморогенезу [3, 17, 20].

Клинические проявления нейрофиброматоза I типа

Определяющим клиническим признаком NF1 является нейрофиброма — доброкачественная опухоль оболочек периферических нервов. К другим клиническим признакам, также характерным для данного заболевания, относят гиперпигментированные пятна на коже, глиомы зрительного пути, дисплазию костной ткани. Фенотип сильно варьирует от пациента к пациенту, отличаясь как набором клинических проявлений, так и степенью их выраженности [3, 21].

NF1 является постепенно прогрессирующим заболеванием. Несмотря на то, что возраст проявления клинических признаков также варьирует между индивидуумами, выделяют клинические признаки, для которых характерна более ранняя манифестация [3, 22].

К наиболее ранним клиническим проявлениям NF1 относят гиперпигментированные пятна на коже цвета «кофе с молоком», ПНФ, тибальную и орбитальную дисплазии и псевдоартроз. Данные клинические проявления возникают в младенчестве или являются врожденными [3, 23–25].

В раннем детстве отмечают появление глиомы зрительного пути, задержку психомоторного и психоречевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра [3, 26, 27].

Как правило, появление первых кожных и параспинальных нейрофибром ассоциируют с пубертатом. У подростков отмечают появление гиперпигментации в подмышечной и паховой областях по типу «веснушчатых гроздьев», выраженную сколиотическую деформацию позвоночника, гамартомы радужной оболочки глаза, также известные как узелки Лиша. В данной возрастной группе отмечен риск формирования глиомы ствола головного мозга [3, 28, 29].

У взрослых пациентов прогрессия заболевания ассоциирована с появлением новых нейрофибром. У пациентов с ПНФ существует риск их трансформации в ЗООПН. У пациентов с NF1 повышен риск развития рака молочной железы и глиом высокой степени злокачественности при худшем прогнозе выживаемости [3, 8, 9, 30, 31].

Диагностика нейрофиброматоза I типа

Клинический диагноз NF1 выставляется на основании фенотипа пациента. В России и за ее пределами для постановки диагноза используются клинические критерии, выработанные Национальными институтами здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) в 1987 г. [32]. Согласно им, для выставления диагноза NF1 необходимо наличие у больного сочетания 2 и более симптомов:

1. Шесть гиперпигментных пятен на коже по типу «кофе с молоком» и более диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм — в постпубертатном.
2. Две обычные нейрофибромы и более или одна ПНФ.
3. Веснушчатость в подмышечной и/или паховой области.
4. Глиома зрительных нервов.
5. Две гамартозы радужной оболочки глаза и более.
6. Костные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, приводящее к формированию ложных суставов и дисплазии крыльев клиновидной кости).
7. Наличие NF1 у ближайших родственников.

В связи с тем, что NF1 является заболеванием, прогрессирующим с возрастом, у пациентов детской возрастной группы фенотип на момент осмотра может еще не сформироваться. Часто единственным клиническим признаком заболевания у детей и младенцев являются единичные гиперпигментированные пятна на коже. В таких случаях пациентам рекомендована молекулярно-генетическая диагностика (МГД), позволяющая подтвердить или опровергнуть предполагаемый клинический диагноз [3].

МГД NF1 направлена на поиск патогенной мутации в гене *NF1*. Так как спектр патогенных мутаций при NF1 представлен не только точковыми мутациями (SNV), но и изменениями копийности участков ДНК (CNV), протокол МГД должен включать методы, позволяющие детектировать мутации различного размера. Для поиска точковых мутаций используются высокопроизводительное параллельное секвенирование (NGS) и секвенирование по Сэнгеру. Для поиска протяженных делеций и инсерций — мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов (MLPA), хромосомный микроматричный анализ (ХМА), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). В случае сложных сбалансированных перестроек необходимо проведение полногеномного секвенирования. Для поиска патогенных мутаций, лежащих вне кодирующих областей, рекомендована РНК-диагностика [33–36].

Задача МГД осложняется соматическим мозаицизмом. При наличии данных за соматический мозаицизм необходим тщательный выбор исследуемой ткани пациента и предпочтение лабораторных методов, обладающих высокой чувствительностью [37, 38].

Ведение пациентов и контроль осложнений

Пациентам с NF1 необходим регулярный клинический осмотр как врачами общей практики, так и узкими специалистами. Так как заболевание является мультисистемным, больному показаны консультации невролога, дерматолога, офтальмолога, эндокринолога, ортопеда, стоматолога, онколога [3, 39, 40].

Так как эффективное системное лечение NF1 отсутствует, в настоящий момент терапия сводится к симптоматической коррекции осложнений [41–43].

При наличии у больного ПНФ, а также симптоматических кожных и подкожных нейрофибром и выраженных скелетных деформаций необходима консультация хирурга. С учетом разнообразия опухолевой локализации к хирургическому лечению могут быть привлечены общие хирурги, хирурги-ортопеды, пластические хирурги, нейрохирурги. Однако текущей стратегией клинического лечения ПНФ является наблюдение. Хотя большинство ПНФ остаются стабильными на протяжении жизни пациента, данный вид опухолей имеет потенциал к озлокачествлению. Боль, развитие неврологической симптоматики или стремительное увеличение в размерах могут сигнализировать о трансформации в ЗООПН [3, 8, 41, 42, 44, 45].

При структурном обезображивании, боли, сдавлении дыхательных путей, компрессии ствола мозга и потере неврологической функции опухоль признается симптоматической и пациенту рекомендуется хирургическое лечение. Однако так как ПНФ растут вдоль нервных стволов, полное удаление опухоли сопряжено с риском необратимого повреждения нервов, поэтому радикальное хирургическое иссечение применяют редко. Также во многих случаях операция невозможна из-за тесного контакта опухоли с жизненно важными органами. В ряде случаев пациентов подвергают дополнительным операциям в связи с тенденцией ПНФ к повторному росту, однако эти вмешательства увеличивают риск необратимого повреждения нервов [46–49].

У части пациентов детского возраста наблюдается задержка психоречевого и/или психомоторного развития, когнитивный дефицит различной степени выраженности, а также аномалии социального поведения. Данные осложнения диагностируются и корректируются с привлечением профильных специалистов — психиатров и/или психотерапевтов [26, 27, 50].

Так как NF1 негативно сказывается на качестве жизни и предрасполагает к переживаниям, связанным с критическим восприятием собственной внешности, больным рекомендовано посещение психолога [51].

Таргетная терапия плексиформных нейрофибром с использованием препарата селуметиниб

Единственной существующей на настоящий момент опцией таргетной терапии ПНФ является препарат селуметиниб (МНН: селуметиниб) [52].

Данный лекарственный препарат в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации (РФ).

Досье на регистрацию препарата подано, ожидаемый срок получения регистрационного удостоверения – 2-е полугодие 2021 г. Селуметиниб зарегистрирован для лечения детей в возрасте от 2 лет до 18 лет с NF1 с неоперабельными ПНФ на территории США 10.04.2020 [53].

Селуметиниб – это пероральный мощный селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типов (MEK1/2), не конкурирующий с аденозинтрифосфатом. Белки MEK1/2 являются критически важными компонентами регулируемого RAS-сигнального пути RAF-MEK-ERK, который часто активируется при различных типах злокачественных новообразований. Селуметиниб блокирует активность MEK и ингибирует рост клеточных линий, активированных через сигнальный путь RAF-MEK-ERK. Таким образом ингибирование MEK может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAF-MEK-ERK [54].

Препарат показал высокую эффективность в регистрационном клиническом исследовании SPRINT (NCT01362803), где применялся у детей в возрасте от 2 до 18 лет с NF1 и неоперабельными ПНФ [55]. Частота объективного ответа на терапию составила 74 % ($n = 37/50$; 95 % доверительный интервал (ДИ) 60–85 % (подтвержденный частичный ответ – у 70 % ($n = 35/50$)). У 56 % участников ($n = 28/50$) ответ продолжался около года. Медиана максимального изменения объема «референсной» нейрофибромы составила –27,9 % (диапазон от –55,1 до +2,2). Медиана интервала до первоначального ответа составила 8 мес (8 циклов терапии, диапазон 4–20), а медиана интервала до наилучшего ответа – 16 мес (16 циклов, диапазон 4–36). Медиана длительности ответа на терапию и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) еще не достигнуты, ВБП через 3 года с начала лечения составила 84 % в группе селуметиниба. На момент среза данных (29 марта 2019 г.) 23 (46 %) пациента имели частичный ответ, 6 (12 %) – стабилизацию заболевания. Также отмечалось выраженное снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни. После 12 мес лечения селуметинибом наблюдалось существенное снижение интенсивности боли в опухоли, о которой сообщали дети (среднее изменение по шкале NRS-11 составило –2,14 балла; 95 % ДИ – от –3,14 до –1,14). Из 19 пациентов с исходной оценкой NRS-11 более 0 (целевая опухоль, выбранная врачом) у 14 (74 %) наблюдалось снижение оценки как минимум на 2 балла, что считается клинически значимым улучшением. О клинически значимом уменьшении болевого влияния сообщили 38 % детей и 50 % родителей (0,53 балла и 0,81 балла соответственно). Через 12 мес лечения селуметинибом как сами пациенты, так и их родители отмечали снижение влияния боли на активность относительно исходного уровня (–0,62 балла (95 % ДИ от –1,02 до –0,21) и –0,81 балла (95 % ДИ от –1,32 до –0,31) соот-

ветственно). При этом снижение влияния боли на активность отмечалось уже через 4 мес после начала лечения. Через 12 мес терапии средняя сила мышц относительно исходного уровня увеличилась у 14 из 18 пациентов, подлежащих оценке (78 %, +4,8 % (95 % ДИ от 1,1 до 11,1). При этом у 10 (56 %) из 18 больных наблюдалось клинически значимое увеличение силы мышц. Через 12 мес лечения 48 % детей и 58 % родителей отметили клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

Монотерапия селуметинибом в дозе 25 мг/м² 2 р/сут в целом связана с предсказуемым и управляемым профилем безопасности у детей с ПНФ при NF1. Наиболее частыми токсическими эффектами III степени тяжести и более были желудочно-кишечные расстройства (20 % – тошнота (2 %), рвота (4 %) и диарея (14 %)), кожные явления (20 % – акнеподобный дерматит (6 %), сухость кожи (2 %) и макулопапулезный дерматит (2 %) и др.), метаболические нарушения (10 %), гематологические (4 %) и бессимптомное повышение уровня креатининфосфокиназы (по 2 % III и IV степени тяжести)). У пациентов в исследовании II фазы зарегистрировано небольшое количество токсических эффектов со стороны глаз, при этом все они были низкой степени и обратимыми (нечеткость зрения, сухость глаз и др. (каждое нежелательное явление у 2 больных), боли, светобоязнь и слезотечение (каждое нежелательное явление у 1 пациента). Ни у кого не было выявлено серозной отслойки сетчатки или других угрожающих зрению глазных эффектов. Обратимое снижение фракции выброса левого желудочка (более 10 % относительно исходного уровня) во время лечения селуметинибом наблюдалось у 1 пациента (на 5-м цикле). После отмены препарата, нормализации состояния (в течение 3 мес) и возобновления приема селуметиниба в сниженной дозе данный инцидент не повторялся. Снижение дозировки препарата потребовалось 14 (28 %) пациентам вследствие развития нежелательных явлений. Однако полная отмена терапии понадобилась только 5 (10 %) больным (диарея, увеличение массы тела и паронихия (III степень), язва кожи и повышение креатинкиназы (IV степень) [55, 56].

В настоящее время на территории РФ открыта персонализированная программа раннего доступа для незарегистрированных препаратов по селуметинибу. Исходя из данных о рождаемости в России [57], каждый год на свет появляется около 530 детей с NF1, из которых у 130 может быть ПНФ (согласно международной статистике по встречаемости ПНФ у пациентов с NF1 [58]), при этом в 90 % случаев опухоль является неоперабельной [46]. Таким образом, в начале терапии селуметинибом ежегодно будут нуждаться около 100–110 новых пациентов педиатрического возраста.

Можно констатировать, что в настоящее время в РФ остаются нерешенными проблемы с диагностикой (в меньшей степени) и терапией пациентов

с NF1. К ним относятся: отсутствие регистра пациентов с нейрофиброматозом (в том числе с NF1 и ПНФ в частности), отсутствие маршрутизации больных, отсутствие согласованных действий между представителями медицинских специалистов различного профиля, проблемы осведомленности пациентов и их родителей по поводу необходимости и доступности молекулярно-генетического тестирования, проблемы с комплексной медицинской помощью пациентам с NF1, низкая осведомленность о возможностях патогенетической терапии больных с ПНФ, высокие риски хирургического лечения и невозможность радикального удаления ПНФ, высокая вероятность рецидива заболевания после хирургического лечения, отсутствие (до недавнего времени) на территории РФ эффективной системной терапии пациентов с ПНФ, отсутствие клинических рекомендаций по диагностике и лечению нейрофиброматоза (в том числе NF1 и ПНФ в частности), а также последующей реабилитации таких пациентов. На протяжении многих лет отсутствовали инновационные предложения эффективных лечебных воздействий, способных кардинально изменить течение болезни.

Предложения, выносимые на утверждение

1. МГД

Задачами МГД являются дифференциальная диагностика NF1 и вопросы планирования семьи.

При нечеткой клинической картине проведение МГД необходимо для постановки точного клинического диагноза. В группе пациентов раннего детского возраста дифференциальная диагностика производится с другими синдромами, при которых наблюдаются гиперпигментированные пятна на коже и аномалии костной ткани. В более взрослой возрастной группе дифференциальная диагностика производится с заболеваниями, для которых характерны подкожные новообразования, в том числе с другими нейрофиброматозами.

Лабораторные методы, используемые для МГД, должны охватывать полный спектр возможных мутационных событий (точковые мутации, изменение копийности участков ДНК), а также обладать высокой чувствительностью, позволяющей детектировать как герминативные мутации, так и мозаичные. Так как соматический мозаицизм является частым событием при NF1, необходимо рассматривать возможность использования в качестве материала для диагностики не только крови, но и биоптатов других тканей пациента.

1.1. Необходимо утвердить алгоритм ДНК-диагностики для пациентов с NF1.

2. Маршрутизация пациентов

NF1 — мультисистемное заболевание, требующее участия специалистов различного медицинского профиля.

На этапах диагностики и планирования семьи пациентам с NF1 необходима консультация генетика

и проведение МГД. Пациентам также показаны регулярные осмотры дерматолога, невролога, офтальмолога, кардиолога, эндокринолога, ортопеда, онколога для своевременного выявления и курации клинических проявлений заболевания. В тех случаях, когда больному показано хирургическое вмешательство, необходимо участие хирурга, нейрохирурга, травматолога-ортопеда, пластического хирурга. В ряде случаев пациентам необходима помощь психолога, психиатра или психотерапевта.

В настоящий момент отсутствует федеральный регистр пациентов с NF1 и само понятие маршрутизации больных NF1, что препятствует получению пациентами полного спектра рекомендованных медицинских услуг. Критичной представляется ситуация в регионах, где у пациентов отсутствует доступ к специалистам необходимого профиля.

2.1. В регионах РФ необходимо сформировать мультидисциплинарные команды специалистов, деятельность которых будет направлена на ведение пациентов с NF1. Состав данных команд должен включать специалистов, обеспечивающих своевременную диагностику заболевания, наблюдение больных, курацию осложнений, психологическую поддержку (генетик, генетик лабораторный, невролог, дерматолог, офтальмолог, эндокринолог, ортопед, кардиолог, стоматолог, нейрохирург, общий хирург, пластический хирург и психотерапевт).

2.2. Необходимо создать полноценный медицинский регистр пациентов.

3. Доступность специфической таргетной терапии

В настоящий момент доступен препарат, предназначенный для подавления роста и прогрессии ПНФ — селуметиниб. Несмотря на то, что ПНФ являются патогномичным признаком NF1, возникает потребность в формировании критериев для назначения терапии данным препаратом.

3.1. Необходимо выработать рекомендации для назначения препарата селуметиниб пациентам с NF1.

3.2. Селуметиниб должен быть рассмотрен для включения в регистрационные льготные списки Минздрава России (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, 14 высокочувствительных нозологий).

3.3. Селуметиниб должен быть рассмотрен для включения в список орфанных препаратов, закупаемых фондом «Круг добра».

4. Клинические рекомендации

Вышеизложенные факты однозначно указывают на необходимость создания клинических рекомендаций по лечению пациентов с NF1, содержащих необходимый список диагностических процедур, схему маршрутизации больных, четкие инструкции по терапии тяжелых проявлений и угрожающих жизни состояний.

4.1. Необходимо разработать клинические рекомендации по диагностике, маршрутизации и лечению пациентов с NF1. Данные рекомендации

должны учитывать необходимость дифференцированного подхода к терапии NF1 и содержать четкие обоснования к проведению того или иного метода лечения.

4.2. Данные клинические рекомендации предлагается сформировать в тесном взаимодействии с мульт

УТВЕРЖДАЮ

тидисциплинарной командой специалистов, занимающихся диагностикой, наблюдением и лечением пациентов с нейрофиброматозами, с привлечением Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ) в качестве организации, выполняющей интегрирующую функцию.

Председатели Экспертного совета

чл.-к. РАН Куцев Сергей Иванович

чл.-к. РАН Масчан Алексей Александрович

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальный институт рака: плексиформная нейрофиброма – доброкачественная опухоль периферической нервной системы. [Электронный ресурс]: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/plexiform-neurofibroma> (дата обращения 11.05.2021). [National cancer institute: plexiform neurofibroma – benign tumor of the peripheral nervous system. [Electronic resource]: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/plexiform-neurofibroma> (appeal date 11.05.2021).
2. Korf B.R. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet* 1999;89(1):31–7. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990326)89:1<31::aid-ajmg7>3.0.co;2-w.
3. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listerick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
4. Mautner V.F., Hartmann M., Kluwe L., Friedrich R.E., Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2006;48(3):160–5. doi: 10.1007/s00234-005-0033-4.
5. Tchernev G., Chokoeva A.A., Patterson J.W., Bakardzhiev I., Wollina U., Tana C. Plexiform neurofibroma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2663. doi: 10.1097/MD.0000000000002663.
6. Staser K., Yang F.-C., Clapp D.W. Pathogenesis of plexiform neurofibroma: tumor-stromal/hematopoietic interactions in tumor progression. *Annu Rev Pathol* 2012;7:469–95. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132441.
7. Zwane N.P., Noffke C.E.E., Raubenheimer E.J. Solitary oral plexiform neurofibroma: review of literature and report of a case. *Oral Oncol* 2011;47(6):449–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.04.005.
8. Коновалов Н.А., Королишин В.А., Асютин Д.С., Тимонин С.Ю., Шульц М.А., Соленкова А.В., Закиров Б.А., Батыров А.А. Лечение злокачественных опухолей оболочек периферических нервов: случаи из практики и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2019;83(3):64–72. doi: 10.17116/neiro20198303164. [Konovalov N.A., Korolishin V.A., Asyutin D.S., Timonin S.Yu., Shults M.A., Solenkova A.V., Zakirov B.A., Batyrov A.A. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors: case reports and a literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2019;83(3):64–72. (In Russ.)].
9. de Vasconcelos R.A.T., Coscarelli P.G., Alvarenga R.P., Acioly M.A. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(6):366–71. doi: 10.1590/0004-282X20170052.
10. Farschtschi S., Mautner V.-F., McLean A.C.L., Schulz A., Friedrich R.E., Rosahl S.K. The neurofibromatosis. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(20):354–60. doi: 10.3238/arztebl.2020.0354.
11. Cimino P.J., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2018;148:799–811. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.
12. Laffargue F., Bourthoumieu S., Llanas B., Baudouin V., Lahoche A., Morin D., Bessenay L., De Parscau L., Cloarec S., Delrue M.-A., Taupiac E., Dizier E., Laroche C., Bahans C., Yardin C., Lacombe D., Guignonis V. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome. *Arch Dis Child* 2015;100(3):259–64. doi: 10.1136/archdischild-2014-306810.
13. Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 2. *Handb Clin Neurol* 2015;132:87–96. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6.
14. Evans D.G., Bowers N.L., Tobi S., Hartley C., Wallace A.J., King A.T., Lloyd S.K.W., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Pathmanaban O.N., Freeman S.R., Ealing J., Kellett M., Laitt R., Thomas O., Halliday D., Ferner R., Taylor A., Duff C., Harkness E.F., Smith M.J. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(11):1215–9. doi: 10.1136/jnnp-2018-318538.
15. GeneCards®: База данных генов человека: Этот генный продукт (NF1), по-видимому, действует как негативный регулятор пути передачи сигнала ras. Мутации в этом гене связаны с нейрофиброматозом 1 типа [Электронный ресурс]: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NF1> (дата обращения 11.05.2021). [GeneCards®: The Human Gene Database: This gene (NF1) product appears to function as a negative regulator of the ras signal transduction pathway. Mutations in this gene have been linked to neurofibromatosis type 1. [Electronic resource]: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NF1> (appeal date 11.05.2021).
16. UniProtKB - P21359 (NF1_HUMAN): Белок: нейрофибромин, Ген: NF1 [Электронный ресурс]: <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359> (дата обращения 11.05.2021). [UniProtKB - P21359 (NF1_HUMAN): Protein: Neurofibromin, Gene: NF1. [Electronic resource]: <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359> (appeal date 11.05.2021).
17. Bergoug M., Doudeau M., Godin F., Mosrin C., Vallée B., Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells* 2020;9(11):2365. doi: 10.3390/cells9112365.
18. Koliou X., Fedonidis C., Kalpachidou T., Mangoura D. Nuclear import mechanism of neurofibromin for localization on the spindle and function in chromosome congression. *J Neurochem* 2016;136(1):78–91. doi: 10.1111/jnc.13401.
19. Lim J., Yusoff P., Wong E.S.M., Chandramouli S., Lao D.-H., Fong C.W., Guy G.R. The cysteine-rich sprouty translocation domain targets mitogen-activated protein kinase inhibitory proteins to phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in plasma membranes. *Mol Cell Biol* 2002;22(22):7953–66. doi: 10.1128/MCB.22.22.7953-7966.2002.
20. Anastasaki C., Woo A.S., Messiaen L.M., Gutmann D.H. Elucidating the impact of neurofibromatosis-1 germline mutations on neurofibromin function and dopamine-based learning. *Hum Mol Genet* 2015;24(12):3518–28. doi: 10.1093/hmg/ddv103.
21. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Flaherty M.P., Grigg J.R.B. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8(1):62–72. doi: 10.22608/APO.2018182.
22. Ly K.I., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103(6):1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.

23. Reynolds R.M., Browning G.G.P., Nawroz I., Campbell I.W. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361(9368):1552–4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13166-2.
24. Prada C.E., Rangwala F.A., Martin L.J., Lovell A.M., Saal H.M., Schorry E.K., Hopkin R.J. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2012;160(3):461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
25. Eleftheriou F., Kolanczyk M., Schindeler A., Viskochil D.H., Hock J.M., Schorry E.K., Crawford A.H., Friedman J.M., Little D., Peltonen J., Carey J.C., Feldman D., Yu X., Armstrong L., Birch P., Kendler D.L., Mundlos S., Yang F.-C., Agiostratidou G., Hunter-Schaedle K., Stevenson D.A. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A(10):2327–38. doi: 10.1002/ajmg.a.33045.
26. Dalla Via P., Opocher E., Pinello M.L., Calderone M., Viscardi E., Clementi M., Battistella P.A., Laverda A.M., Da Dalt L., Perilongo G. Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program. *Neuro Oncol* 2007;9(4):430–7. doi: 10.1215/15228517-2007-031.
27. Lidzba K., Granstrom S., Lindenau J., Mautner V.-F. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):892–7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04377.x.
28. Bosch M.M., Boltshauser E., Harpes P., Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1068–77. doi: 10.1016/j.ajo.2005.12.042.
29. Mahdi J., Shah A.C., Sato A., Morris S.M., McKinstry R.C., Listernick R., Packer R.J., Fisher M.J., Gutmann D.H. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2017;88(16):1584–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003881.
30. Uusitalo E., Kallionpää R.A., Kurki S., Rantanen M., Pitkaniemi J., Kronqvist P., Härkönen P., Huovinen R., Carpen O., Pöyhönen M., Peltonen S., Peltonen J. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017;116(2):211–7. doi: 10.1038/bjc.2016.403.
31. Landry J.P., Schertz K.L., Chiang Y.-J., Bhalla A.D., Yi M., Keung E.Z., Scally C.P., Feig B.W., Hunt K.K., Roland C.L., Guadagnolo A., Bishop A.J., Lazar A.J., Slopis J.M., McCutcheon I.E., Torres K.E. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open* 2021;4(3):e210945. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
32. Министерство здравоохранения и социальных служб США (Национальный институт здоровья): Диагностические критерии НФ1 [Электронный ресурс]: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm> (дата обращения 11.05.2021). [United States Department of Health and Human Services (The National Institute of Health): The diagnostic criteria for NF-1. [Electronic resource]: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm> (appeal date 11.05.2021).
33. Cali F., Chiavetta V., Ruggeri G., Piccione M., Selicorni A., Palazzo D., Bonsignore M., Cereda A., Elia M., Failla P., Figura M.G., Fiumara A., Maitz S., Mandarà G.M.L., Mattina T., Ragalmuto A., Romano C., Ruggieri M., Salluzzo R., Saporoso A., Schepis C., Sorge G., Spanò M., Tortorella G., Romano V. Mutation spectrum of *NF1* gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1 using Ion Torrent PGM™ platform. *Eur J Med Genet* 2017;60(2):93–9. doi: 10.1016/j.jmg.2016.11.001.
34. Ledbetter D.H., Rich D.C., O'Connell P., Leppert M., Carey J.C. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989;44(1):20–4. PMID: 2491776.
35. Wimmer K., Yao S., Claes K., Kehrer-Sawatzki H., Tinschert S., De Raedt T., Legius E., Callens T., Beiglbock H., Maertens O., Messiaen L. Spectrum of single- and multiexon *NF1* copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45(3):265–76. doi: 10.1002/gcc.20289.
36. Koster R., Brandão R.D., Tserpelis D., van Roozendaal C.E.P., van Oosterhoud C.N., Claes K.B.M., Paulussen A.D.C., Sinnema M., Vreeburg M., van der Schoot V., Stumpel C.T.R.M., Broen M.P.G., Spruijt L., Jongmans M.C.J., Lesnik Oberstein S.A.J., Plomp A.S., Misra-Isrie M., Duijkers F.A., Louwers M.J., Szklarczyk R., Derks K.W.J., Brunner H.G., van den Wijngaard A., van Geel M., Blok M.J. Pathogenic Neurofibromatosis type 1 (NF1) RNA-splicing resolved by targeted RNAseq. *MedRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.04.22.21252609.
37. Tinschert S., Naumann I., Stegmann E., Buske A., Kaufmann D., Thiel G., Jenne D.E. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8(6):455–9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200493.
38. Карандашева К.О., Пашченко М.С., Дёмина Н.А., Акимова И.А., Макиенко О.Н., Петухова М.С., Бессонова Л.А., Анисимова И.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа. *Медицинская генетика* 2019;18(5):28–36. [Karandasheva K.O., Pashchenko M.S., Demina N.A., Akimova I.A., Makienko O.N., Petuhova M.S., Bessonova L.A., Anisimova I.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V., Kuznetsova E.B. Somatic mosaicism in neurofibromatosis type 1. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2019;18(5):28–36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.28-36>
39. Korf B.R., Lobbos M., Metrock L.K. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Management and prognosis. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. Retrieved from www.uptodate.com (2017). UpToDate: Лица с NF1 должны находиться под наблюдением многопрофильной группы преданных своему делу специалистов на протяжении всей их жизни. [Электронный ресурс]: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis> (дата обращения 11.05.2021). [UpToDate: Persons with NF1 should be cared for by a multidisciplinary team of dedicated specialists throughout their lifetime. [Electronic resource]: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis> (appeal date 11.05.2021).
40. Tonsgard J.H. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(1):2–7. doi: 10.1016/j.spen.2006.01.005.
41. Halmi V., Domán I., de Jonge T., Illés T. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1: report of 12 cases. *J Neurosurg* 2002;97(3 Suppl):310–6. doi: 10.3171/spi.2002.97.3.0310.
42. Barba C., Jacques T., Kahane P., Polster T., Isnard J., Leijten F.S.S., Ozkara C., Tassi L., Giordano F., Castagna M., John A., Öz B., Salon C., Streichenberger N., Cross J.H., Guerrini R. Epilepsy surgery in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Res* 2013;105(3):384–95. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.02.021.
43. Miller D.T., Freedenberg D., Schorry E., Ullrich N.J., Viskochil D., Korf B.R., COUNCIL ON GENETICS; AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2019;143(5):e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660.
44. Nelson C.N., Dombi E., Rosenblum J.S., Miettinen M.M., Lehty T.J., Whitcomb P.O., Hayes C., Scott G., Benzo S., Widemann B.C., Chittiboina P. Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2019;1:11. doi: 10.3171/2019.7.JNS191353.
45. Chamseddin B.H., Hernandez L.N., Solorzano D., Vega J., Le L.Q. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight* 2019;5(11):e128881. doi: 10.1172/jci.insight.128881.
46. Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J., Chatten J., Phillips P.C., Shochat S., Sutton L.N., Vaughan S.N., Zackai E.H., Zhao H., Molloy P.T. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr* 1997;131(5):678–82. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70092-1.
47. Lantieri L., Meningaud J.-P., Grimbret P., Bellivier F., Lefaucheur J.-P., Ortonne N., Benjoar M.-D., Lang P., Wolkenstein P. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;372(9639):639–45. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61277-5.
48. Wise J.B., Patel S.G., Shah J.P. Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type 1. *Head Neck* 2002;24(2):207–11. doi: 10.1002/hed.10001.

49. Ross A.L., Panthaki Z., Levi A.D. Surgical management of a giant plexiform neurofibroma of the lower extremity. *World Neurosurg* 2011;75(5–6):754–7. doi: 10.1016/j.wneu.2010.09.030.
 50. Graf A., Landolt M.A., Mori A.C., Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2006;149(3):348–53. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.025.
 51. Granström S., Langenbruch A., Augustin M., Mautner V.-F. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology* 2012;224(2):160–7. doi: 10.1159/000337548.
 52. Casey D., Demko S., Sinha A., Mishra-Kalyani P.S., Shen Y.-L., Khasar S., Goheer M.A., Helms W.S., Pan L., Xu Y., Fan J., Leong R., Liu J., Yang Y., Windsor K., Ou M., Stephens O., Oh B., Reaman G.H., Nair A., Shord S.S., Bhatnagar V., Daniels S.R., Sickafuse S., Goldberg K.B., Theoret M.R., Pazdur R., Singh H. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin Cancer Res* 2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-5032.
 53. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA одобрило первую терапию для детей с изнуряющим и обезображивающим редким заболеванием): Сегодня Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило препарат Коселуго (селуметиниб) для лечения педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (NF1). [Электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (дата обращения 11.05.2021). [U.S. Food and Drug Administration (FDA Approves First Therapy for Children with Debilitating and Disfiguring Rare Disease): Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Koselugo (selumetinib) for the treatment of pediatric patients, 2 years of age and older, with neurofibromatosis type 1 (NF1) [Electronic resource]: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (appeal date 11.05.2021).
 54. Национальная медицинская библиотека (Национальный центр биотехнологической информации): Селуметиниб является АТФ-независимым ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы-киназы (MEK или MAPK/ERK-киназа) 1 и 2. MEK 1 [Электронный ресурс]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selumetinib> (дата обращения 11.05.2021) [National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information): Selumetinib is an ATP-independent inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK or MAPK/ERK kinase) 1 and 2. MEK 1 and 2 [Electronic resource]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selumetinib> (appeal date 11.05.2021).
 55. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A.R., Bornhorst M., Shah A.C., Martin S., Roderick M.C., Pichard D.C., Carbonell A., Paul S.M., Therrien J., Kapustina O., Heisey K., Clapp D.W., Zhang C., Peer C.J., Figg W.D., Smith M., Glod J., Blakeley J.O., Steinberg S.M., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
 56. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A.R., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R., Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L., Ratner N., Widemann B.C. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1 – related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
- Обзор мирового населения: Коэффициент рождаемости – это количество живорождений на 1000 человек населения за год или определенный период времени. [Электронный ресурс]: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/birth-rate-by-country> (дата обращения 11.05.2021). [U.S. Food and Drug Administration (FDA Approves First Therapy for Children with Debilitating and Disfiguring Rare Disease): The birth rate is the number of live births per 1,000 in a population in a year or a specific period of time. The birth rate varies drastically by country. [Electronic resource]: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/birth-rate-by-country> (appeal date 11.05.2021).
57. Friedrich R.E., Schmelzle R., Hartmann M., Fünsterer C., Mautner V.-F. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children. *World J Surg Oncol* 2005;3(1):6. doi: 10.1186/1477-7819-3-6.

Статья поступила в редакцию: 14.05.2021. Принята в печать: 28.05.2021.

Article was received by the editorial staff: 14.05.2021. Accepted for publication: 28.05.2021.



Общие усилия во благо детей!

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

ОГРН 1107799012837, ИНН 7718001317, КПП 771801001

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

Телефон: +7-964-584-62-41

Электронный адрес: info@nodgo.org

**Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

Резолюция I Школы по диагностике и лечению детей с опухолями почек

13–15 мая 2021 г. состоялась I Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (далее — Школа), которая была организована Национальным обществом детских гематологов и онкологов (далее — НОДГО), Российским обществом детских онкологов (далее — РОДО) и ключевыми центрами в области детской онкологии и гематологии России. В мероприятии приняли участие ведущие российские специалисты в области диагностики и лечения опухолей почек (далее — ОП) у детей, а также следующие международные эксперты:

Норберт Граф — профессор, заведующий отделом детской онкологии и гематологии Медицинского центра Университета Саарланда (Германия), руководитель международного протокола по лечению ОП SIOP-RTSG-2016 UMBRELLA;

Ян Годзински — профессор, руководитель отделения детской хирургии Медицинского университета Вроцлава (Польша), руководитель хирургической группы международного протокола по лечению ОП SIOP-RTSG-2016 UMBRELLA;

Мари ван ден Хеувель-Эйбринк — профессор, детский онколог (специалист по ОП), старший главный исследователь клинических исследований и медицинский директор Клиники поздних эффектов Центра детской онкологии Princess Máxima (Нидерланды).

Резолюция обсуждена в рамках панельной дискуссии Школы (модераторы: директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

исполнительный директор НОДГО, д.м.н., профессор С.Р. Варфоломеева, заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь НОДГО, к.м.н. К.И. Киргизов и заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, д.м.н., профессор М.Б. Белогурова).

В Школе принял участие 41 лектор. За 3 рабочих дня мероприятия число участников составило 145 человек из 53 субъектов Российской Федерации и 6 стран СНГ.

Во время Школы обсуждались подходы к ранней диагностике и современному лечению ОП, значение визуализационных обследований для диагностики ОП, референс-диагностика гистологического материала и планирование раннего локального контроля в условиях федеральных центров, подходы к хирургическому лечению ОП, а также значимость молекулярно-генетических исследований при ОП. Обсуждены проблемы в диагностике и лечении ОП у детей в России, в частности отсутствие российской национальной группы по изучению ОП у детей.

На основании обсуждения участники Школы единогласно приняли следующие положения:

1. По направлению организации медицинской помощи детям с ОП в России и странах СНГ:

- создать российскую группу по изучению ОП у детей;

- рекомендовать создание научного регистра ОП у детей;

- привлечь к работе специалистов из стран СНГ.

2. По направлению научно-образовательной деятельности:

- способствовать созданию информационных ресурсов для специалистов и пациентов;

- внедрять грантовые программы по ОП.

3. В рамках развития международного сотрудничества:

- предложить группе SIOP создать исследование по вторым опухолям после ОП, центром исследования может стать НОДГО/РОДО;

- развивать международное сотрудничество в рамках протокола SIOP-RTSG-2016 UMBRELLA;

- направить 3 врачей-детских онкохирургов (как участников группы) на стажировку к профессору Яну Годзинскому;

- в рамках ретроспективного мультицентрового исследования проанализировать опыт лечения редких ОП у детей.

4. В рамках проведения II Школы по диагностике и лечению детей с ОП добавить следующие сессии:

- дифференциальная диагностика ОП;

- мезобластная нефрома;

- редкие ОП у детей;

- вторые опухоли после ОП.

Резолюция принята единогласно.

**Исполнительный директор НОДГО,
директор НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
д.м.н., профессор**

С.Р. Варфоломеева

**Заведующая детским онкологическим отделением
ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП (о)», ведущий научный сотрудник
Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы
и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт
усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России
д.м.н. профессор**

М.Б. Белогурова

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

К.И. Киргизов

**Секретарь собрания, врач-детский онколог
НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России**

Г.Б. Сагоян

Начата работа по созданию единых клинических рекомендаций по лечению инфантильных (младенческих) гемангиом у детей в России

Инфантильные (младенческие) гемангиомы (ИГ) — доброкачественные сосудистые образования младенческого и раннего детского возраста, обладающие уникальными клиническими и гистопатологическими характеристиками, которые отличают их от других сосудистых аномалий. Наиболее быстрый рост ИГ наблюдается в возрасте первых 3 месяцев жизни ребенка. Несмотря на способность ИГ к медленной спонтанной инволюции, разрешение патологического процесса может быть неполным, оставляющим резидуальные деформации (особенно характерные для массивных образований), способные оказывать негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка. Около 12 % ИГ требуют системной терапии. Ранняя (первый месяц жизни ребенка) консультация специалиста позволит своевременно выявлять потенциально опасные ИГ, т. е. ИГ, имеющие высокий риск развития осложнений, с последующим формированием функциональных и эстетических дефектов. Существует определенное «окно возможностей» — период времени, в течение которого может быть достигнут оптимальный результат в лечении ИГ.

При наличии показаний к системной терапии ИГ с высоким риском осложнений предпочтительным методом лечения, в соответствии с Резолюцией Совета экспертов, состоявшегося 03.07.2020, является своевременное назначение зарегистрированного в России перорального раствора неселективного бета-адреноблокатора пропранолола, доказавшего свою эффективность в III фазе клинических испытаний (Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J., Guibaud L., Baselga E., Posiunas G., Phillips R.J., Caceres H., Lopez Gutierrez J.C., Ballona R., Fallon Friedlander S., Powell J., Perek D., Metz B., Barbarot S., Maruani A., Szalai Z.Z., Krol A., Boccara O., Foelster-Holst R., Febrer Bosch M.I., Su J., Buckova H., Torrelo A., Cambazard F., Grantzow R., Wargon O.,

Wyrzykowski D., Roessler J., Bernabeu-Wittel J., Valencia A.M., Przewratil P., Glick S., Pope E., Birchall N., Benjamin L., Mancini A.J., Vabres P., Souteyrand P., Frieden I.J., Berul C.I., Mehta C.R., Prey S., Boralevi F., Morgan C.C., Heritier S., Delarue A., Voisard J.-J. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372(8):735–46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710). В некоторых случаях для лечения очаговых и/или поверхностных ИГ может быть рекомендовано местное применение 0,5 % раствора тимолола, неселективного бета-адреноблокатора, в виде аппликаций.

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

Важно отметить, что в настоящее время в России нет единых клинических рекомендаций и стандартов лечения детей с ИГ. Выявление и начало терапии ИГ зачастую происходят несвоевременно, пропускается терапевтическое «окно возможностей», не сформирована преемственность между стационарным и амбулаторным этапами лечения.

Благодаря плодотворному сотрудничеству специалистов в области гемангиом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, РОО Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) и компании Pierre Fabre, которая является разработчиком и производителем перорального раствора пропранолола для лечения ИГ, начата работа над созданием единых клинических рекомендаций по лечению ИГ у детей в России, осуществляется разработка единого общедоказательного механизма маршрутизации, координации и сопровождения детей с ИГ на всех этапах оказания медицинской помощи с системой мониторинга.

Краткая информация по инфантильным гемангиомам

Актуальность проблемы

Инфантильные (младенческие) гемангиомы (ИГ) — доброкачественные сосудистые образования младенческого и раннего детского возраста, обладающие уникальными клиническими и гистопатологическими характеристиками, которые отличают их от других сосудистых образований (например, врожденных гемангиом) или пороков развития. К числу таких особенностей относятся: развитие в течение первых недель или месяцев жизни, типичное течение, характеризующееся быстрым ростом с последующей постепенной инволюцией, положительное иммуногистохимическое окрашивание биопсийных образцов на белок-транспортёр глюкозы эритроцитарного типа и иные уникальные маркеры, которые отсутствуют в других доброкачественных сосудистых образованиях. Гемангиомы могут располагаться на любых участках кожи, слизистых, внутренних органах, костях. Сосудистые поражения, особенно челюстно-лицевой области, могут приводить не только к косметическим дефектам, но и вызывают функциональные нарушения дыхания, глотания, жевания, зрения, слуха, что ведет к инвалидизации пациентов. Гемангиомами называют и многие другие образования. Некоторые из них являются истинными сосудистыми опухолями, в то время как другие представляют собой сосудистые мальформации. Важно использовать прилагательные «младенческий/инфантильный» для обозначения истинных ИГ.

Статистика

ИГ выявляют примерно у 4,5–6,4 % младенцев.

Чаще всего они имеют небольшой размер, не опасны, спонтанно регрессируют без какого-либо вмешательства. В 12 % случаев ИГ могут представлять серьезную опасность из-за своего расположения или величины. К основным факторам риска развития ИГ относят следующие: женский пол, низкая масса тела при рождении и недоношенность. У девочек встречаемость ИГ отмечается в 2–3 раза чаще, чем у мальчиков. Низкий вес новорожденных — один из предикторов развития ИГ: каждые 500 г снижения веса при рождении повышают риска возникновения ИГ на 40 %. Высокий темп роста ИГ наблюдается в возрасте 1–3 месяцев. Большинство гемангиом имеют склонность к спонтанной инволюции.

Диагностика

Ранний и частый мониторинг в первые несколько недель и месяцев жизни имеет решающее значение для выявления потенциально опасных ИГ, которые требуют вмешательства, поскольку на этом этапе развития ребенка они могут быстро эволюционировать. Ранняя консультация специалиста (желательно в возрасте 1 месяца) позволяет своевременно выявить потенциально опасные ИГ. Существует определенное

«окно возможностей», т. е. период времени, в течение которого можно добиться оптимальных результатов в лечении ИГ высокого риска.

В целях повышения выявляемости ИГ врачами первичного звена рекомендуется использовать Шкалу для оценки необходимости направления к специалисту при младенческой гемангиоме в бумажной или электронной версии, расположенной на сайте www.ihscore.com. IHReS — валидированный инструмент для оценки ИГ, разработанный группой экспертов и проверенный врачами-педиатрами и врачами общей практики. Его цель — улучшить процесс принятия решений медицинскими специалистами относительно направления пациентов с ИГ к профильным специалистам.



- С компьютера, смартфона или планшета
- Введете www.ihscore.com в своем интернет-браузере или отсканируете QR-код



Скачать шкалу в формате PDF

Infantile Hemangioma Referral Score

ШКАЛА

IHReS – валидированный инструмент для оценки младенческой гемангиомы, разработанный экспертными комитетами и проверенный педиатрами и врачами общей практики. Его цель – улучшить процесс принятия решений специалистами здравоохранения касательно направления больных с инфантильной гемангиомой к соответствующим специалистам.

Предназначена только для специалистов здравоохранения.

6 ОБУЧАЮЩИХ СЛУЧАЕВ

При поддержке компании Pierre Fabre Dermatologie

* Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. Pediatrics. 2020;145(4):e20191628

Правовые условия - Политика конфиденциальности данных

Терапевтические подходы

Примерно в 12 % случаев требуется терапия ИГ в целях предотвращения их патологического развития или появления осложнений, связанных с их локализацией и типом. К факторам, влияющим на выбор терапевтической тактики, относятся: возраст ребенка, нарушение функций органов, связанное с развитием ИГ, неуспешная предыдущая терапия, риск изъязвлений, рубцов, деформации. В России в настоящее время для системной терапии ИГ применяют аденоблокаторы пропранолол и атенолол. Однако зарегистрированное показание к назначению в России при ИГ имеет только пропранолол в форме раствора для приема внутрь, атенолол применяется вне зарегистрированных показаний к медицинскому применению (off-label). В некоторых случаях для лечения тонких и/или поверхностных ИГ может быть рекомендовано местное применение тимолола.

В американских и европейских клинических рекомендациях по лечению ИГ при наличии показаний к системной терапии предпочтительным методом лечения потенциально опасных ИГ является назначение перорального пропранолола. Для коррекции остаточных проявлений гемангиомы после ее инволюции может применяться хирургическое и/или лазерное лечение. В отдельных случаях инвазивные методы терапии могут выполняться в раннем детском возрасте. Помимо этого, в ограниченных случаях рассматривают использование глюкокортикоидов, местное применение аденоблокаторов.

Используемая литература:

1. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174(7):855–65. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
2. Dickison P., Christou E., Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):663–9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x.
3. Luu M., Frieden I.J. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Brit J Dermatol* 2013;169(1):20–30. doi: 10.1111/bjd.12436.
4. Metry D., Frieden I.J., Hess C., Siegel D., Maheshwari M., Baselga E., Chamlin S., Garzon M., Mancini A.J., Powell J., Drolet B.A. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):71–89. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01879.x.
5. Munden A., Butschek R., Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., Alió A.B., Ritter M., Friedlander D.F., Catanzarite V., Mendoza A., Smith L., Friedlander M., Friedlander S.F. Prospective study of infantile hemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Brit J Dermatol* 2014;170(4):907–13. doi: 10.1111/bjd.12804.
6. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandrock D., Weinberg S.T., Whelan M.A.; Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
7. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., Bauman N.M., Chiu Y.E., Chun R.H., Garzon M.C., Holland K.E., Liberman L., MacLellan-Tobert S., Mancini A.J., Metry D., Puttgen K.B., Seefeldt M., Sidbury R., Ward K.M., Blei F., Baselga E., Cassidy L., Darrow D.H., Joachim S., Kwon E.-K.M., Martin K., Perkins J., Siegel D.H., Boucek R.J., Frieden I.J. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128–40. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
8. Filippi L., Cavallaro G., Bagnoli P., DalMonte M., Fiorini P., Donzelli G., Tinelli F., Araimo G., Cristofori G., la Marca G., Della Bona M.L., La Torre A., Fortunato P., Furlanetto S., Osnaghi S., Mosca F. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2013;163(6):1570–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.049.
9. Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., Lucky A.W., Mancini A.J., Metry D.W., Newell B., Nopper A.J., Frieden I.J.; Hemangioma Investigator Group. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150(3):291–4. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.003.
10. Drolet B.A., Swanson E.A., Frieden I.J.; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008;153(5):712–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.043.
11. Smithson S.L., Rademaker M., Adams S., Bade S., Bekhor P., Davidson S., Dore A., Drummond C., Fischer G., Gin A., Grills C., Halbert A., Lokmic Z., McCahon E., Morgan V.A., Murrell D.F., Orchard D., Penington A., Purvis D., Relic J., Robertson S., Robinson A.J., Scardamaglia L., Su J., Tan S., Wargon O., Warren L., Wong L.-C., Zappala T., Phillips R. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol* 2017;58(2):155–9. doi: 10.1111/ajd.12600.
12. <https://www.ihscore.com/>.
13. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

XV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

16–18 сентября 2021 г. в Санкт-Петербурге состоится XV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия».

Формат проведения мероприятия будет смешанным — пройдут как очные заседания, так и дистанционные вебинары.

Программа симпозиума включает следующие темы:

- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
- генная терапия;
- осложнения в клинике трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- психологическая, медицинская, социальная реабилитация, восстановительная медицина в клинике трансплантации костного мозга
- рабочая группа медицинских сестер.

II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021»

Сообщаем Вам, что II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» состоится 25–27 ноября 2021 г. в Москве. Конгресс пройдет в гибридном формате, который подразумевает как очные встречи, так и онлайн-общение (формат может быть изменен согласно эпидемической ситуации).

Представляем вам ориентировочный список сессий и темы Конгресса:

1. Симпозиум памяти профессора Б.В. Афанасьева «Новые технологии в детской онкологии и гематологии».
2. Симпозиум памяти Л.А. Дурнова «Чтения в детской онкологии».
3. Специальная сессия ЕвРАДО «Перспективы детской онкологии и гематологии в Евразии».
4. Фундаментальные и клинические исследования в детской онкологии и гематологии.
5. Сессии по нозологическим формам.
6. Солидные экстракраниальные злокачественные новообразования.
7. Опухоли центральной нервной системы.
8. Лейкозы/лимфомы (лимфопротиферация).
9. Миелопролиферативные заболевания.
10. Незлокачественная гематология.
11. Редкие опухоли.
12. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
13. Инфекционный контроль.
14. Анестезиология-реанимация в детской онкологии и гематологии.
15. Лучевая диагностика и терапия в детской онкологии и гематологии.
16. Хирургия в детской онкологии и гематологии.
17. Клиническая психология.
18. Юридические вопросы в работе врача.

I Школа по диагностике и лечению опухолей почек у детей

13–15 мая 2021 г. в гибридном формате состоялась I Школа по диагностике и лечению опухолей почек у детей. В рамках мероприятия были рассмотрены проблемы поздней диагностики опухолей почек, современные методы лечения и международное сотруд-

ничество. Международными экспертами выступили Н. Граф, Я. Годзински и М. ван ден Хеувель-Эйбринк. Традиционная лекционная программа была совмещена с активным обсуждением клинических случаев и «живой хирургией».

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

18–19 мая и 08–09 июня 2021 г. состоялись научно-образовательные семинары по программе «Дальние регионы» в Северо-Кавказском и Сибирском федеральных округах соответственно. В рамках мероприятий ведущие специалисты НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохи-

на, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с докладами в онлайн-формате. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

Круглый стол «Лекарственное обеспечение системной терапии инфантильных гемангиом в Российской Федерации. Задачи, пути решения»

1 июня 2021 г. на отдельном канале вещания www.lmed.tv состоялся круглый стол, в ходе которого ведущие эксперты, представители профессиональных ассоциаций и специалисты в области методического

обеспечения способов оплаты медицинской помощи в прямом эфире обсудили «болевые точки» лекарственного обеспечения системной терапии инфантильных гемангиом в Российской Федерации.

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;

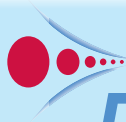
• авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

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.

ИНФАНТИЛЬНАЯ ГЕМАНГИОМА*

ОДОБРЕН
к применению**



ГЕМАНГИОЛ®

пропранолол

Новый стандарт терапии

ИНФАНТИЛЬНАЯ
ГЕМАНГИОМА



* Для инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол®.



Pierre Fabre

¹ Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475

Краткая информация по применению лекарственного препарата Гемангиол®. Регистрационный номер: ПП-003301. Международное непатентованное название: пропранолол. **Лекарственная форма:** раствор для приема внутрь. 1 мл раствора содержит: **Активное вещество:** пропранолола гидрохлорид – 4,28 мг (в пересчете на пропранолол – 3,75 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бета-адреноблокатор. **Показания к применению:** Пролиферирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии; гемангиома, представляющая угрозу для жизни или оказывающая отрицательное влияние на функционирование систем организма; язвенная гемангиома, характеризующаяся болью и/или отсутствием реакции на предшествующие мероприятия по лечению изъязвления; гемангиома с потенциальным риском возникновения стойких рубцов или деформаций. Препарат показан детям в возрасте от 5 недель до 5 месяцев на день начала лечения. **Противопоказания:** Скорректированный возраст недоношенного ребенка менее 5 недель на день начала лечения; дети на грудном вскармливании в случае, если кормящая мать принимает лекарственные препараты, противопоказанные для совместного применения с пропранололом; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе; атриовентрикулярная блокада II-III степени; синдром слабости синусового узла, включая синоузеловую (синусatriальную) блокаду; урежение частоты сердечных сокращений и снижение артериального давления ниже определенных пределов (см. полную версию инструкции по медицинскому применению); кардиогенный шок; неконтролируемая сердечная недостаточность; стенокардия Принцметала; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения (болезнь Рейно); предрасположенность к гипотонии; феохромоцитоме (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов). **Способ применения и дозы:** Лечение препаратом Гемангиол® должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении инфантильной гемангиомы и должно проводиться в клинических условиях, при которых доступны необходимые средства для оказания помощи пациенту в случае возникновения побочных эффектов. В первый день лечения и в дни увеличения дозы ребенок должен находиться в медицинском учреждении под наблюдением лечащего врача в течение двух часов после введения препарата. Для приема внутрь. **Дозы:** Дозы препарата указаны в пересчете на пропранолол основания. Дозу на прием рассчитывают с учетом веса ребенка. **Рекомендуемая начальная доза:** 1 мг/кг в сутки в два приема (утром и вечером по 0,5 мг/кг). **Рекомендуемая терапевтическая доза:** 3 мг/кг в сутки в два приема (утром и вечером по 1,5 мг/кг). Интервал между двумя приемами должен составлять не менее 9 часов. **Схема титрования дозы:** по 1 мг/кг в сутки в течение первой недели; по 2 мг/кг в сутки в течение второй недели; с третьей недели – по 3 мг/кг в сутки. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 6 месяцев. **Побочное действие:** бронхит, бронхоспазм, снижение артериального давления, гипотонический приступ, брадикардия, нарушения сна, раздражительность, диарея, рвота, запор, боль в животе, крапивница и другие. **Форма выпуска:** Раствор для приема внутрь. **Условия хранения:** При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте. За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

Дата утверждения рекламного материала: Май 2021

Пациент с фебрильной нейтропенией
и риском системной грибковой инфекции?



Амбизом® – противогрибковый препарат широкого спектра действия для иммунокомпрометированных пациентов¹⁻³

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®: ЛП-№(000174)-(П-РУ)-25032021

2. Patterson TF, et al Practice Guidelines for the Diagnosis & Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages e1–e60, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>

3. Ullmann AJ et al Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) e1ee38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>

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-№(000174)-(П-РУ). **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 бластомицоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикоз, 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 бластомицоз, 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 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 функции почек.** В клинических исследованиях препарат Амбизом® вводили пациентам с уже имеющимся нарушением функции 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.** Следующие неблагоприятные лекарственные реакции были зарегистрированы на фоне применения препарата Амбизом®: очень часто ($\geq 1/10$) – гипокалиемия, тошнота, рвота, дрожь, гипертермия. Описание отдельных неблагоприятных 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 литидного комплекса амфотерицина В. **Влияние на результаты исследования концентрации фосфора.** Лабораторные результаты исследования концентрации фосфора в сыворотке крови при анализе образцов пациентов, получающих препарат Амбизом®, в использовании количественного анализа PHOStm (например, используемого в анализаторе Beckman Coulter, включая Synchron 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 нефротоксическими 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 усилить 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. Противогрибковые средства: одновременное применение противогрибковых 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 дезоксихоата), 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 анафилактоидные реакции.** Сообщалось об анафилактических и анафилактоидных реакциях во время инфузии препарата Амбизом®. В случае развития тяжелой анафилактической/анафилактоидной 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 отношении нефротоксичности. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Случаи проявления острой легочной недостаточности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксихоата), 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/зв. **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 действующего вещества во флаконах прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Пл-оф». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мл) 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 вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Пл-оф». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мл) 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, Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Выпускающий на ОАО «Фармстандарт-Лексредства» 50 мг действующего вещества во флаконах прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Пл-оф». Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агратная, д. 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ. ООО «Гилеад Сайенсиз Раша», Россия, 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 9, тел.: +7 (495) 139 95 00, e-mail: drugdsafety.russia@gilead.com При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»: ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агратная, д. 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru

Данный материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.