

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 8
Vol. 8
№ 3

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»

II ОБЪЕДИНЕННЫЙ КОНГРЕСС НОДГО И РОДО

Актуальные проблемы и перспективы развития
детской онкологии и гематологии
в Российской Федерации

25-27 ноября 2021, г. Москва

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**

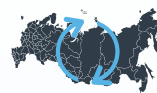
ПО ВСЕЙ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ



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, 1-2 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. № 3. 1—136.

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 8
№ 3
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 отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 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. № 3. 1—136.

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

Vol. 8
№
3
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 Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) 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 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. Afanasyev 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)

ИНФАНТИЛЬНАЯ ГЕМАНГИОМА*

ОДОБРЕН
к применению**

ГЕМАНГИОЛ®
пропранолол

Современный стандарт терапии¹

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: ЛП-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; изъязвление; 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:** Сокращенный возраст новорожденного 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; атриоventрикулярная блокада II-IV степени; синдром слабости синусового узла, включая синусовую брадикардию (синотриальную) 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); предположенность к гипотонии; феохромоцитоза (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 8 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, гипотимический 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 °C, в защищенном от света месте. За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.



Наши идеи
и разработки
для спасения жизни
и здоровья людей



Обладатель первой лицензии
на производство биомедицинских
клеточных продуктов в стране



 generium.ru



Generium
Pharmaceutical



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

Зарегистрирован более чем в 60 странах мира³

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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗАРСИО®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Зарсио®.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001302.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: филграстим.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутривенного и подкожного введения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) СОТРУДНИКОВ.

ЗАО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.
Тел. +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021»	12
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, Д.А. Дроздовская, П.С. Толкунова, Е.В. Гончарова, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, А.Н. Галимов, О.И. Богданова, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская Иммунотерапия специфическими антителами к GD2 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, а также пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова	14
О.М. Романцова, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, В.В. Хайруллова, А.З. Дзампаев, К.И. Киргизов Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд	30
А.А. Яровой, Д.П. Володин, В.А. Яровая, Т.Л. Ушакова, Е.С. Котова, А.М. Чочаева, В.Г. Поляков Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы	43
М.Г. Николаева, Л.А. Строзенко, Н.Н. Ясафова, А.П. Момот Особенности течения гестационного процесса при носительстве генотипов F5L:G(1961)A и F2:G(20210)A и варианты наследования	50
Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, Н.А. Батманова, М.Р. Тренина, Д.В. Бирлюкова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования	59

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Д.А. Кудлай, Д.А. Иволгин Механизмы действия стволовых клеток: реальность и гипотезы	71
О.Д. Гурьева, М.И. Савельева, Т.Т. Валиев Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей	79
Д.Ф. Смирнов, Л.В. Сидоренко Стоматологические нарушения у пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте	86

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

Т.З. Алиев, Т.С. Бельшева, К.А. Сергеенко, Е.Б. Мачнева, Н.В. Сидорова, Т.Т. Валиев, И.О. Костарева, К.И. Киргизов Использование повязок Jelonet в терапии лекарственной токсичности при аутологичной трансплантации стволовых клеток у детей. Представление клинического случая	97
---	----

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- А.Д. Родина, Т.В. Горбунова, А.С. Крылов, А.А. Оджарова, О.А. Меркулов,
Н.В. Иванова, Н.А. Козлов, М.В. Бороноева, В.Г. Поляков*
**Гигантоклеточная репаративная гранулема решетчатой кости:
клинический случай с обзором литературы** 102
- А.Н. Зайцева, С.А. Рева, Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Швецов, И.В. Казанцев,
А.Г. Геворгян, А.А. Захаренко, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская, Ю.А. Пунанов*
**Эндоскопические нефрэктомия и резекция почки у детей с почечно-клеточным раком.
Описание клинических случаев и обзор литературы** 109
- Т.С. Бельшева, Я.В. Вишневская, И.С. Клецкая, А.В. Миченко,
А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, С.Н. Михайлова, С.Р. Варфоломеева*
Проблемы клиничко-морфологической диагностики оролабиального меланоза у детей 116
- Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко*
**Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А,
получающего профилактическое лечение эмицизумабом** 123

РЕЗОЛЮЦИИ

- Резолюция Совета экспертов «Лекарственное обеспечение системной терапии инфантильных гемангиом в Российской Федерации. Задачи, пути решения» с участием главных внештатных детских специалистов Минздрава России, ведущих научных ассоциаций в области терапии инфантильных гемангиом и специалистов ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России** 127

НАША ИСТОРИЯ

- К 30-летию первой аллогенной трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток у ребенка в России** 131

НЕКРОЛОГ

- Памяти Валерия Григорьевича Савченко** 134

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

- Фаина Захарова стала лауреатом Государственной премии
в области благотворительной деятельности** 135
- Конференция «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки
в практическом здравоохранении»** 135
- Круглый стол «Дети и COVID-19: «маски» инфекции»** 135
- VIII общероссийская конференция «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»** 135

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 136

CONTENTS

FROM EDITION

II Joint Congress of NODGO and RODO “Actual Problems and Prospects for the Development of Pediatric Oncology and Hematology in the Russian Federation – 2021”	12
---	----

ORIGINAL STUDIES

<i>I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, D.A. Drozdovskaya, P.S. Tolkunova, E.V. Goncharova, A.V. Kozlov, M.S. Golenkova, A.N. Galimov, O.I. Bogdanova, Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya</i> Immunotherapy by anti-GD2 antibodies in patients with primary high-risk neuroblastoma, primary resistant and relapsed disease: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience	14
<i>O.M. Romantsova, D.V. Nisichenko, D.B. Khestanov, V.V. Khairullova, A.Z. Dzampaev, K.I. Kirgizov</i> Treatment of Ewing’s sarcoma in children and adolescents: new vision	30
<i>A.A. Yarovoy, D.P. Volodin, V.A. Yarovaya, T.L. Ushakova, E.S. Kotova, A.M. Chochaeva, V.G. Polyakov</i> Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma	43
<i>M.G. Nikolaeva, L.A. Strozenko, N.N. Yasafova, A.P. Momot</i> Features of the course of the gestational process with the carriage of genotypes F5L:G(1961)A and F2:G(20210)A and inheritance options	50
<i>T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, N.A. Popova, N.S. Osmulskaya, G.A. Aleskerova, S.L. Sabantsev, Z.S. Gordeeva, N.A. Batmanova, M.R. Trenina, D.V. Birlyukova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva</i> Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study	59

LITERATURE REVIEWS

<i>D.A. Kudlay, D.A. Ivolgin</i> Mechanisms of stem cells action: reality and hypotheses	71
<i>O.D. Gurieva, M.I. Savelyeva, T.T. Valiev</i> A review of pharmacogenetic aspects of methotrexate and 6-mercaptopurine toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment	79
<i>D.F. Smirnov, L.V. Sidorenko</i> Dental disorders in patients recovered from malignant neoplasms in childhood	86

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

<i>T.Z. Aliev, T.S. Belysheva, K.A. Sergeenko, E.B. Machneva, N.V. Sidorova, T.T. Valiev, I.O. Kostareva, K.I. Kirgizov</i> The use of Jelonet dressings in the treatment of drug toxicity in autologous stem cell transplantation in children. Clinical case presentation	97
--	-----------

CONTENTS

CLINICAL CASES

- A.D. Rodina, T.V. Gorbunova, A.S. Krylov, A.A. Odzharova, O.A. Merkulov,
N.V. Ivanova, N.A. Kozlov, M.V. Boronoeva, V.G. Polyakov*
Giant cell reparative ethmoid granuloma: a clinical case with a review of the literature 102
- A.N. Zayceva, S.A. Reva, N.N. Gurgenidze, A.N. Shvetsov, I.V. Kazantsev,
A.G. Gevorgyan, A.A. Zakharenko, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya, Yu.A. Punanov*
**Endoscopic nephrectomy and kidney resection in children with renal cell carcinoma.
Description of clinical cases and literature review** 109
- T.S. Belysheva, Ya.V. Vishnevskaya, I.S. Kletskaya, A.V. Michenko,
A.S. Volkova, T.T. Valiev, S.N. Mikhailova, S.R. Varfolomeeva*
Problems of clinical and morphologic diagnosis of orolabial melanosis in children 116
- T.A. Andreeva, I.A. Lavrichenko*
Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab 123

RESOLUTIONS

- Resolution of the Council of Experts “Drug supply for systemic therapy of infantile hemangiomas
in the Russian Federation. Tasks, ways of solving” with the participation of the Chief Freelance
Children’s Specialists of the Ministry of Health of Russia, leading scientific associations in the field
of treatment of infantile hemangiomas and specialists of the Center of Healthcare
Quality Assessment and Control, Ministry of Health of Russia** 127

OUR HISTORY

- On the 30th anniversary of the first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a child in Russia** . . 131

OBITUARY

- In memory of V.G. Savchenko** 134

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

- Faina Zakharova became a laureate of the State Prize in the field of charitable activities** 135
- Conference “Oncology of the 21st century. Innovations in medical science in practical health care”** 135
- Round table “Children and COVID-19: “masks” of infection”** 135
- VIII all-Russian Conference “Contraversion of neonatal medicine and pediatrics”** 135

INFORMATION FOR AUTHORS 136

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Приближается одно из самых интересных событий в российской медицине — II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2021», который состоится в Москве 25–27 ноября 2021 г.

Традиционно на мероприятии будут представлены научные исследования ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области детской онкологии-гематологии, хирургии, иммунологии и других разделов медицины.

В связи с эпидемиологической обстановкой Конгресс пройдет в гибридном формате (онлайн на сайте <https://nodgo2021.org/> и очно в Отеле AZIMUT Олимпик 4* по адресу: Россия, г. Москва, Олимпийский проспект, д. 18/1). Ознакомиться с основными темами мероприятия, предварительной научной программой, зарегистрироваться и подать тезисы вы можете на указанном выше сайте. Как и в предыдущие годы, Конгресс подан на аккредитацию в системе непрерывного медицинского образования.

Особо хотим отметить, что научная программа является результатом труда представительного научного комитета, в который вошли специалисты из 12 Центров детской онкологии и гематологии (как федеральных, так и субъектов Российской Федерации). Традиционно она включает в себя темы патогенетического лечения и сопроводительной терапии. Будут подниматься вопросы хирургии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, реабилитации и организации психологической поддержки.

Особое место займут пленарные сессии, в рамках которых состоятся лекции памяти Б.В. Афанасьева и В.Г. Савченко, будут представлены проекты новых мультицентровых исследований. Планируется широкое международное участие и сессия Евразийского альянса в детской онкологии (ЕврАДО).

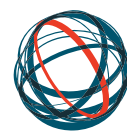
Обратите внимание на важные даты:

30 сентября 2021 г. — окончание приема тезисов;

15 октября 2021 г. — окончание регистрации.

По вопросам регистрации, проживания и подачи тезисов просим обращаться по электронному адресу meeting2021@nodgo.org.

*Ждем вас в ноябре на самом главном событии в области
детской онкологии-гематологии России!*



FarmaMondo

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

100+

ЛЕТ ОПЫТА

70+

СТРАН

3000+

ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

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

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

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



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

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



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

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

SWITZERLAND

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

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

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

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

Иммунотерапия специфическими антителами к GD2 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, а также пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, Д.А. Дроздовская, П.С. Толкунова, Е.В. Гончарова, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, А.Н. Галимов, О.И. Богданова, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская
Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии 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

Контактные данные: Илья Викторович Казанцев Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Введение. Долгосрочная бессобытийная выживаемость пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска, получающих интенсивную комплексную терапию согласно текущим рекомендациям, не превышает 40 %, а большинство больных с первично-резистентной опухолью или рецидивом умирают от прогрессирования заболевания. Отдельные исследования демонстрируют в данных группах пациентов эффективность терапии антителами к GD2. В России этот метод лечения в настоящий момент применяется по индивидуальным показаниям. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой иммунотерапия (ИТ) у пациентов с НБ проводится в рамках 2 проспективных пилотных исследований.

Цель исследования — описание опыта НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по применению анти-GD2-антител у первичных пациентов группы высокого риска, больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ.

Материалы и методы. ИТ антителами к GD2 (динутуксимаб бета) проведена у 20 пациентов с НБ, при этом 16 из них получили лечение в рамках пилотных исследований. Медиана возраста на момент начала терапии составила 5 (3–17) лет. В 13 случаях ИТ использовалась в качестве поддерживающей терапии у пациентов группы высокого риска после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в 3 наблюдениях — в качестве поддерживающей терапии у пациентов с первично-резистентными формами или первым рецидивом НБ, а также в 1 случае — у пациента со вторым рецидивом НБ после гаплогенной ТГСК (гаплоген-ТГСК). В 3 наблюдениях специфическая ИТ антителами к GD2 использована в виде монотерапии ($n = 1$) или в сочетании с химиотерапией ($n = 2$) в качестве «терапии спасения» у пациентов с рецидивом НБ, не ответивших на терапию 2-й или последующих линий.

Результаты. У больных, получавших поддерживающую ИТ после ауто-ТГСК, ответ сохраняется в 11 из 13 случаев при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК 15 (6–27) мес, у 2 пациентов развился ранний рецидив заболевания. При этом в обоих наблюдениях достигнут полный ответ (ПО) на терапию 2-й линии. У 2 из 3 больных с первичной резистентностью или первым рецидивом заболевания, которым ИТ проводилась после гаплоген-ТГСК, сохраняется ПО в течение 16 и 36 мес после завершения терапии, а в 1 случае отмечено прогрессирование заболевания через 55 мес. Пациент со вторым поздним рецидивом заболевания после гаплоген-ТГСК сохраняет ПО на фоне терапии. Оба больных, ранее не ответивших на полихимиотерапию, умерли от прогрессирования заболевания без ответа на ИТ. ИТ антителами к GD2 характеризовалась умеренной токсичностью. В большинстве случаев наблюдались гипертермия, крапивница, болевой синдром I–II степени, эффективно контролируемые на фоне сопроводительной терапии. В 3 случаях зафиксированы эпизоды нейротоксичности, в 1 из них потребовалась отмена ИТ.

Заключение. ИТ динутуксимабом бета характеризуется приемлемой токсичностью. При медиане срока наблюдения 18 (6–59) мес сохраняют ответ большинство (13 из 16) пациентов, получивших препарат в качестве поддерживающей терапии после ауто- или аллогенной ТГСК. Не получено убедительных данных об эффективности ИТ у пациентов с прогрессированием заболевания.

Ключевые слова: нейробластома, группа высокого риска, первичная резистентность и рецидив, антитела к GD2, иммунотерапия

Для цитирования: Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Дроздовская Д.А., Толкунова П.С., Гончарова Е.В., Козлов А.В., Голенкова М.С., Галимов А.Н., Богданова О.И., Пунанов Ю.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Иммунотерапия специфическими антителами к GD2 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, а также пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):14–29.

Immunotherapy by anti-GD2 antibodies in patients with primary high-risk neuroblastoma, primary resistant and relapsed disease: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience**I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, D.A. Drozdovskaya, P.S. Tolkunova, E.V. Goncharova, A.V. Kozlov, M.S. Golenkova, A.N. Galimov, O.I. Bogdanova, Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya***Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia*

Introduction. The long-term event-free survival of patients with high-risk neuroblastoma (NB) receiving intensive complex therapy according to current Russian standard do not exceed 40 %. Also, there is no standard tactics in patients with primary resistant and relapsed disease, most of them die due to disease progression. While, anti-GD2 immunotherapy (IT) proved to be effective in patients with high-risk NB, in Russian Federation this method is not generally available. There are currently two pilot studies ongoing in Raisa Gorbacheva Memorial Institute aimed to evaluate the effectiveness of anti-GD2 antibodies in high-risk NB patients.

Aim of the study – describing a single-center experience of anti-GD2 IT in primary high-risk NB patients and patients with primary resistant and relapsed disease.

Materials and methods. A total of 20 patients received anti-GD2 antibodies, 16 of them were included into pilot trials. The median age at IT initiation was 5 (3–17) years. In 13 cases the therapy was initiated in patients with high-risk disease after auto-HSCT, in 3 cases – in patients with 1st systemic relapse of primary resistant disease after 2nd-line therapy and haplo-HSCT, in 1 case – in patient with 2nd chemosensitive relapse after haplo-HSCT. Also, 3 patients with progressive chemoresistant disease received anti-GD2 antibodies as monotherapy ($n = 1$) or in combination with chemotherapy ($n = 2$) as salvage regimen.

Results. Patients receiving anti-GD2 antibodies after auto-HSCT retain response to therapy in 11 of 13 cases with a median follow-up period of 15 (6–27) months, in 2 cases there was disease progression during or immediately after IT cessation. Both patients with disease progression responded well to salvage therapy. Two of 3 haplo-HSCT recipients with prior good response to 2nd-line therapy are currently in remission 16 and 36 months past haplo-HSCT, one patient progressed 55 months after transplantation. A patient with 2nd late relapse after haplo-HSCT currently maintains remission on IT. Both patients with chemorefractory progressive disease did not respond to IT and died due to disease progression. IT was characterized by acceptable toxicity. In most cases it was complicated by Gr 1–2 fever, rash or neuropathic pain effectively controlled by supportive therapy. However, three patients had signs of neurotoxicity requiring therapy termination in one case.

Conclusion. Dinutuximab beta IT is characterized by acceptable toxicity. With a median follow-up of 18 (6–59) months the majority (14 of 17) patients receiving anti-GD2 antibodies as maintenance therapy after auto- or allogeneic HSCT retain response. However, we did not observe any response in patients with progressive chemorefractory disease.

Key words: neuroblastoma, high-risk group, refractory and relapsed, anti-GD2, immunotherapy

For citation: Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Drozdovskaya D.A., Tolkunova P.S., Goncharova E.V., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Galimov A.N., Bogdanova O.I., Punanov Yu.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. Immunotherapy by anti-GD2 antibodies in patients with primary high-risk neuroblastoma, primary resistant and relapsed disease: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):14–29.

Информация об авторах

И.В. Казанцев: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии 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: asmikgevorgyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

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

Д.А. Дроздовская: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

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

Е.В. Гончарова: врач-анестезиолог-реаниматолог, руководитель группы по лечению боли НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ek.v.goncharova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

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

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

А.Н. Галимов: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: 94ga194@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7606-3647>

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

Ю.А. Пуанов: 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: kulaginem@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

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: asmikgevorgyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

T.V. Yukhta: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tania.juh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

D.A. Drozdovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

P.S. Tolkunova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

E.V. Goncharova: Anesthesiologist, Head of Pain Management Team at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: ek.v.goncharova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

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

A.N. Galimov: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: 94gal94@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7606-3647>

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

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

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

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

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

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

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

Е.В. Гончарова: координация программы сопроводительной терапии, ведение больных, обработка данных, написание текста рукописи

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

Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

I.V. Kazantsev: 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.G. Gevorgyan: patients' management, article design development, scientific edition of the article

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

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

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

E.V. Goncharova: coordination of the accompanying therapy program, patients' management, data processing, writing the text of the article

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

Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya: 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.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность сотрудникам лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий лабораторией — к.м.н. Александр Евгеньевич Друй), выполнившим таргетное секвенирование образцов опухоли, а также профессору Хольгеру Лоде — заведующему кафедрой педиатрии Университета Грайфсвальда — за консультации и помощь в определении тактики лечения пациентов.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Molecular Oncology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia (Head of the Laboratory, Cand. of Sci. (Med.) Alexander E. Druy), who performed targeted sequencing of tumor samples, and Holger Lode — Professor and Chair of Pediatrics at the University Medicine of Greifswald — for sharing his knowledge and helping to choose an optimal treatment tactics.

Введение

Несмотря на то, что на долю нейробластомы (НБ) приходится 5–7 % всех злокачественных новообразований в возрастной группе от 0 до 14 лет [1], с НБ группы высокого риска связано около 10 % смертей от прогрессирования злокачественного заболевания [2]. Даже при условии успешного завершения интенсивной комплексной терапии в соответствии с актуальными российскими рекомендациями долгосрочная бессобытийная выживаемость (БСВ) в этой группе не превышает 40 % [3, 4]. Кроме того, при дополнительной стратификации на основании клинических [5] либо биологических [6] факторов возможно выделение группы «сверхвысокого» риска, долгосрочная выживаемость в которой не превышает 10 %. Нерешенной проблемой остается также лечение пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ. Единый подход к лечению этих подгрупп больных отсутствует, а большинство пациентов, получающих химио- (ХТ) и таргетную терапию, умирают от прогрессирования заболевания [7–9].

Учитывая недостаточную эффективность лечения, в обоих случаях как в целях более эффективной консолидации ремиссии, так и для преодоления резистентности предпринимаются попытки использования иммунотерапии (ИТ). Клетки НБ характеризуются экспрессией нескольких маркеров, которые потенциально могут стать мишенью для ИТ. Чаще всего мишенью служит дисаialogанглиозид GD2 в связи с достаточно специфичной его экспрессией большинством клеток НБ. Наиболее успешна пассивная ИТ моноклональными антителами к GD2, способными элиминировать остаточные химиорезистентные опухолевые клетки за счет комплемент- и NK-опосредованного лизиса даже у пациентов, получивших интенсивную терапию, в том числе высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [10]. Основной сферой применения моноклональных антител к GD2 в виде монотерапии стала поддерживающая терапия у пациентов группы высокого риска. После получения результатов первого рандомизированного исследования, продемонстрировавшего преимущество подхода, основанного на применении ИТ [11], с 2015 г. первое моноклональное антитело к GD2 было одобрено FDA (Food and Drug Administration, США) для применения в рамках поддерживающей терапии у пациентов высокого риска, а с 2017 г. данный вид терапии одобрен Европейским регулятором (European Medicines Agency, EMA). В настоящий момент чаще всего используются химерные антитела, об эффективности которых можно судить на основании результатов долгосрочного наблюдения в крупных когортах пациентов [12, 13]. Данных о применении монотерапии у больных с первично-резистентной опухолью и рецидивом мало, но в большинстве случаев лечение было неэффективным [14].

Основные направления исследования в области ИТ у пациентов с НБ связаны с необходимостью снижения токсичности лечения и расширением области потенциальной эффективности терапии. В рамках первых крупных когорт пациентов, получавших антитела к GD2, побочные эффекты терапии III–IV степени развились более чем у 50 % пациентов [11]. В дальнейшем токсичность ИТ удалось в значительной степени снизить как за счет изменения режима введения антител [15], так и модификации режима сопроводительной терапии [16]. Кроме того, постепенно меняется спектр используемых препаратов с заменой мышиных антител химерными, а в последующем и полностью гуманизированными [17], что позволяет снизить число побочных эффектов терапии за счет менее выраженной активации механизмов комплемент-опосредованного лизиса. Также предпринимаются попытки преодоления резистентности к ИТ у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания за счет ее комбинации с ПХТ [18, 19] или другими формами ИТ [20]. Отдельный интерес представляет применение антител к GD2 в комбинации с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у таких больных в целях консолидации ответа на предшествующую ХТ 2-й и последующих линий либо комбинированную ХТ и таргетную терапию [21, 22].

В Российской Федерации ИТ пока используется относительно редко, опубликованы результаты лечения в единственной небольшой когорте пациентов [23]. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2017 г. моноклональные антитела к GD2 применяются по индивидуальным показаниям у больных с первично-резистентным течением и рецидивом НБ, а с 2019 г. проводится поддерживающая ИТ у пациентов группы высокого риска после ауто-ТГСК и пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ после алло-ТГСК в рамках проспективных пилотных исследований.

Цель исследования — анализ результатов применения анти-GD2 антител у первичных пациентов группы высокого риска и больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Материалы и методы

В 2017–2021 гг. ИТ антителами к GD2 получили 20 пациентов с НБ группы высокого риска, первично-резистентными формами или рецидивами НБ, при этом 16 из них в рамках пилотных исследований. Медиана возраста на момент начала терапии составила 5 (3–17) лет. В 13 случаях ИТ использовалась в виде поддерживающей терапии у пациентов группы высокого риска, в 3 наблюдениях в качестве поддерживающей терапии на этапе после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) у пациентов с первично-резистентными формами или рецидивом НБ. В 4 случаях специфическая ИТ антителами к GD2 применялась по индивидуальным показаниям у пациентов, не

включенных в пилотные исследования. В 1 наблюдении – у пациента со вторым поздним рецидивом заболевания после гапло-ТГСК. В 3 случаях применялась моноИТ или ее комбинация с ХТ в качестве «терапии спасения» у больных с первично-резистентными формами или рецидивом НБ, не достигших полного (ПО) или хорошего частичного (ЧО) ответа на фоне терапии 2-й или последующих линий.

У всех 20 больных применялся лекарственный препарат Qarziba® (Динутуксимаб бета, концентрат для инфузионного раствора, 4,5 мг/мл), моноклональное химерное мышино-человеческое антитело класса IgG1 к антигену GD2 производства компании EUSA Pharma. Препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации. Использовалась лекарственная форма, зарегистрированная на территории Евросоюза (регистрационное удостоверение EU/1/17/1191/001 от 08.05.2017). Решение об индивидуальном применении принималось на основании Приказа Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 494 от 9 августа 2005 г. «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям». Пилотные исследования по использованию препарата в качестве поддерживающей терапии у пациентов с НБ группы высокого риска после ауто-ТГСК и пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами НБ одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 220 от 24.06.2019, протокол № 225 от 23.12.2019). Решение о применении препарата у пациентов с химиорезистентным течением НБ в монотерапии или в рамках комбинированной ХТ и ИТ принималось на основании заключения врачебной комиссии. Во всех случаях законные представители пациента подписывали форму добровольного информированного согласия. В рамках пилотных исследований использована ранее описанная схема введения препарата и сопроводительной терапии [14]. Согласно утвержденной схеме, препарат разводился до необходимой концентрации 0,9 % раствором хлорида натрия, содержащим 1 % раствор альбумина человека, до объема 48 мл. Далее он вводился в дозе 10 мг/м²/сут в течение 10 дней до курсовой дозы 100 мг/м²/сут в виде непрерывной 240-часовой инфузии. Введение препаратов интерлейкина-2 (ИЛ-2) параллельно с инфузией динутуксимаба бета не проводилось. Предусматривалось 5 циклов терапии. Длительность 1 терапевтического элемента (цикла), включающего в себя период инфузии препарата и перерыв между курсами, составляла 35 дней. Предусматривались следующие критерии отмены терапии: анафилаксия ≥ III степени, периферическая нейропатия ≥ III степени, офтальмологическая токсичность ≥ III степени, неврологическая токсичность ≥ III степени, гипонатриемия ≥ III степени на фоне адекватной сопроводительной терапии, синдром повышенной проницаемости капилляров IV степени. В рамках сопроводительной терапии

в целях профилактики нейропатической боли по решению консилиума (офф-лейбл) использовались прегабалин или габапентин. Первая доза в 10 мг/кг/сут принималась за 3 дня до начала инфузии динутуксимаба бета, далее она повышалась до 20 мг/кг/сут в 2 приема и 30 мг/кг/сут в 3 приема при максимально допустимой дозе в 300 мг/сут. Прием препарата продолжался до момента отмены динутуксимаба бета. Решение о назначении препарата в соответствии с принятым протоколом исследования принималось на основании медицинского консилиума. С первого дня терапии в целях купирования нейропатической боли вводился морфин в начальной дозе 0,02 мг/кг/ч. При условии купирования болевого синдрома рассматривалась возможность поэтапной (в течение 5 сут) отмены морфина с применением анальгезии, контролируемой пациентом (АКП) в целях предотвращения развития ноцицептивной боли на фоне снижения дозы морфина. При условии эффективного контроля болевого синдрома рассматривалась возможность проведения 2-го и последующих курсов лечения с АКП на фоне сниженной базовой инфузии опиоидов или без использования анальгетиков. Дополнительно в рамках сопроводительной терапии использовались нестероидные противовоспалительные средства в целях купирования лихорадки на фоне ИТ.

Медиана возраста на момент постановки диагноза у пациентов, получавших динутуксимаб бета в качестве поддерживающей терапии на этапе после ауто-ТГСК, составила 2 года 11 месяцев (7 месяцев – 6 лет). Все пациенты относились к группе высокого риска по причине возраста на момент диагноза более 18 месяцев (12/13), объема метастатического поражения, соответствующего IV стадии заболевания (10/13), и наличия биологических факторов риска (амплификация *MYCN* выявлена в 9/13 наблюдениях). В 1 случае пациент исходно относился к группе наблюдения, но через 8 мес после хирургического лечения было зафиксировано прогрессирование заболевания. Дополнительно выполнялась оценка факторов риска согласно шкале, предложенной D. Morgenstern et al. [5]. Медиана значения составила 2 (0–5) балла. В 3 случаях значение достигало 4–5 баллов, что позволило отнести пациентов к подгруппе «ультравысокого» риска. У 5 пациентов в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России дополнительно выполнено таргетное секвенирование. Использована панель «генетическая характеристика детских солидных опухолей». В 2 случаях выявлены патогенные и потенциально патогенные мутации генов *ATRX* (у пациента, исходно отнесенного к группе наблюдения), *ALK*, *CREBBP*, *MLH1*. Все больные получали терапию согласно протоколу NB2004 для группы высокого риска. В качестве кандидатов для проведения ИТ рассматривались

пациенты, завершившие этап ауто-ТГСК и достигшие ПО или ЧО, без проявлений значимой органной токсичности на момент начала лечения. Под ЧО понималось отсутствие патологического накопления ^{123}I -метайодбензилгуанидина (МЙБГ) в области первичного очага при сохранении единичных МЙБГ-позитивных метастатических очагов в том случае, если интенсивность накопления радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ снижалась $\geq 50\%$. Медиана срока с момента проведения ауто-ТГСК до начала ИТ составила 5 (2–10) мес. В 8 случаях из 13 до этапа ИТ проводилась дифференцирующая терапия. В 5 из 8 случаев выполнены 6 курсов согласно текущим рекомендациям, в 2 наблюдениях дифференцирующая терапия завершена досрочно в связи с развитием токсичности, а в 1 проведено всего 2 курса с последующей ИТ. У 1 больного дополнительно к дифференцирующей терапии использовалась поддерживающая терапия темозоломидом в дозе $100 \text{ мг/м}^2 \times 5$ с промежутком в 3 нед. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ на фоне лечения достигнут ПО. Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Всего проведено 57 циклов ИТ. В 1 случае терапия прервана после 3 курсов в связи с развитием рецидива в центральной нервной системе (ЦНС), в 3 наблюдениях завершено 3 курса из 5 и запланировано продолжение терапии.

Четыре пациента с рецидивом НБ получили ИТ антителами на этапе после гапло-ТГСК: в 3 случаях непосредственно после трансплантации, а в 1 – после развития рецидива. Критериями начала терапии были достижение ПО или хорошего ЧО, отсутствие значимой органной токсичности, отмена иммуносупрессивной терапии, отсутствие признаков реакции «трансплантат против хозяина» (допускалось минимальное поражение кожи, контролируемое на фоне применения топических глюкокортикостероидов). На этапе до гапло-ТГСК пациенты получили противорецидивную терапию согласно локальным рекомендациям для пациентов с рецидивом НБ (рис. 1).

В 1 случае после достижения стабилизации больной получил терапию по схеме RIST (ириротекан, темозоломид, дазатиниб, сиролimus) и далее ^{131}I -МЙБГ-терапию. В 2 наблюдениях ИТ проводилась через 4 и 6 мес после гапло-ТГСК. У 1 пациента зафиксирован первый поздний системный рецидив с поражением костей через 36 мес после гапло-ТГСК. Учитывая достижение ПО после 4 циклов терапии по схеме ириротекан-темозоломид и сохранение полного донорского химеризма, было принято решение о проведении ИТ. Срок с момента проведения гапло-ТГСК до начала ИТ составил 42 мес. Проведено 8 циклов ИТ. В 1 случае терапия прервана после 1-го курса в связи с развитием неврологической токсичности.

В 3 случаях ИТ проводилась по решению консилиума пациентам с первично-резистентными формами или рецидивом НБ, не достигших на момент проведения терапии хорошего ЧО или ПО. В 1 наблюдении использовалась монотерапия динутуксимабом бета (100 мг/м^2 в виде продленной инфузии за 10 дней в дни 2–11), в 2 случаях комбинация ИТ с приемом темозоломида ($150 \text{ мг/кг} \times 5$ в дни 1–5). Терапия проводилась до момента прогрессирования заболевания. Подробные характеристики пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом заболевания представлены в табл. 2.

Оценка ответа проводилась согласно критериям, предложенным J.R. Park et al. [24]. Оценка токсичности ИТ выполнялась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Nov 25, 2017). Анализ общей (ОВ) и БСВ выполнен с использованием метода Каплана–Майера.

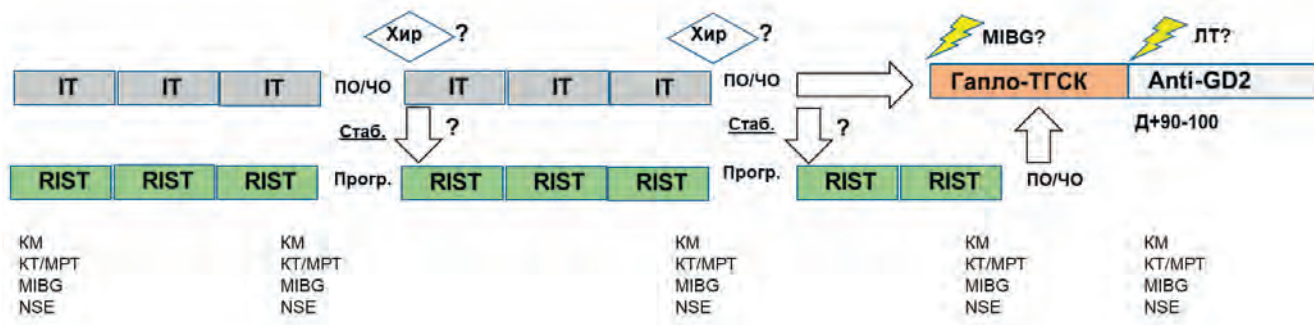


Рис. 1. Тактика лечения пациентов с рецидивом НБ исходно группы высокого риска: ИТ – цикл ПХТ ириротекан-темозоломид; RIST – цикл терапии RIST; Хир – хирургическое лечение; МИБГ – терапия ^{131}I -МИБГ; ЛТ – дистанционная ЛТ; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; NSE – нейронспецифическая енолаза

Fig. 1. Treatment tactics in patients with relapsed high-risk neuroblastoma: IT – irinotecan-temozolomide treatment cycle; RIST – RIST therapy cycle; Хир – surgical treatment, MIBG – ^{131}I -MIBG therapy, КТ – computed tomography; МРТ – Magnetic resonance imaging; NSE – neuron-specific enolase

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии (начало)
Table 1. Characteristics of patients with high-risk neuroblastoma receiving anti-GD2 IT as maintenance (beginning)

Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	Стадия INSS/локализация метастазов INRGSS/INRGSS localization of metastases	Биологические факторы риска Biological risk factors	Число баллов по шкале D. Morgenstern et al. [5] The number of points on the scale D. Morgenstern et al. [5]	Терапия Therapy	Ответ Response	Срок от ауто-ТГСК до ИТ, мес Term from auto-HSCT to IT, months	Количество курсов ИТ Number of IT courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Исход, срок наблюдения с момента завершения ИТ Outcome, follow-up period from the end of IT
1 год 9 месяцев 1 year 9 months	IV/M (KM, кости) IV/M (BM, bones)	MYCN amp+, del1p36+	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel) Polychemoththerapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemoththerapy (Bu-Mel)	ПО Complete response	2	5	Лихорадка – II степень, гипокалиемия – I степень Fever – II degree, hypokalemia – I degree	ПО, 16 мес Complete response, 16 months
1 год 11 месяцев 1 year 11 months	IIB/L2	MYCN amp+, del1p36+	1	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Тreo-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemoththerapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemoththerapy (Treo-Mel), differential therapy × 6	Очень хороший ЧО Very good partial response	6	5	Лихорадка – III степень, сыпь – II степень, отеки – I степень Fever – III degree, rash – II degree, edema – I degree	ПО, 16 мес Complete response, 16 months
1 год 7 месяцев 1 year 7 months	IV/M (кости) IV/M (bones)	MYCN amp+	1	NB2004, ВДПХТ (Bu-Mel), ЛТ, дифференцирующая терапия × 6 NB2004, high-dose polychemoththerapy (Bu-Mel), RT, differential therapy × 6	ПО Complete response	8	5	Лихорадка – II степень, неврологические нарушения (рвота) – III степень, гипокалиемия – I степень Fever – II degree, neurological disorders (vomiting) – III degree, hypokalemia – I degree	ПО, 12 мес Complete response, 12 months
6 лет 6 years	IV/M (кости) IV/M (bones)	MYCN amp+	4	NB2004, ВДПХТ (Bu-Mel), ЛТ, дифференцирующая терапия × 6 NB2004, high-dose polychemoththerapy (Bu-Mel), RT, differential therapy × 6	ЧО Partial response	9	5	Лихорадка – I степень, тромбоцитопения – III степень Fever – I degree, thrombocytopenia – III degree	ЧО, 6 мес Partial response, 6 months
1 год 10 месяцев 1 year 10 months	IV/M (KM, кости, ЛУ) IV/M (BM, bones, LN)	Не выявлено Not found	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemoththerapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemoththerapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 6	ПО Complete response	5	5	Лихорадка – II степень, сыпь – I степень Fever – II degree, rash – I degree	ПО, 6 мес Complete response, 6 months
5 лет 5 years	IV/M (KM, кости, ЛУ) IV/M (BM, bones, LN)	MYCN amp+, del1p36+, мутации CREBBP, MLH1	5	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemoththerapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemoththerapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 6	ПО Complete response	10	5	Лихорадка – II степень, ↑АЛТ/АСТ – II степень Fever – II degree, ↑ALT/AST – II degree	ПО, 1 мес, рецидив, ПО после ПХТ 2-й линии, хирургического лечения и ЛТ Complete response, 1 months, relapse, complete response after 2 nd -line polychemoththerapy, surgical treatment and RT
6 лет 6 years	IV/M (KM) IV/M (BM)	Не выявлено Not found	3	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Treo-Mel) Polychemoththerapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemoththerapy (Treo-Mel)	ПО Complete response	2	5	Лихорадка, сыпь – II степень, кашель – II степень Fever, rash – II degree, cough – II degree	ПО, 4 мес Complete response, 4 months

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии (продолжение)
Table 1. Characteristics of patients with high-risk neuroblastoma receiving anti-GD2 IT as maintenance (continued)

Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	Стадия INSS/локализация метастазов INSS/ localization of metastases	Биологические факторы риска Biological risk factors	Число баллов по шкале D. Morgenstern The number of points on the scale D. Morgenstern et al. [5]	Терапия Therapy	Ответ Response	Срок от ауто-ТГСК до ИТ, мес Term from auto-HSCT to IT, months	Количество курсов ИТ Number of IT courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Исход, срок наблюдения с момента завершения ИТ Outcome, follow-up period from the end of IT
2 года 11 месяцев 2 years 11 months	I/L1, I поздний рецидив (локальный рецидив, кости) I/L1, I late relapse (local relapse, bones)	Мутация ATRX ATRX mutation	1	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Teo-Mel), ЛТ Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Teo-Mel), RT	ПО Complete response	3	5	Лихорадка – I степень, отеки – I степень, боль – II степень, одышка – II степень, кашель – II степень Fever – I degree, edema – I degree, pain – II degree, shortness of breath – II degree, cough – II degree	ПО, 4 мес Complete response, 4 months
6 лет 6 years	IV/M (КМ, кости, ЛУ) IV/M (BM, bones, LN)	MYCN amp+	4	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel) Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel)	ПО Complete response	3	3	Лихорадка – III степень, тромбоцитопения – II степень, неврологические нарушения – I степень, боль – I степень, одышка – I степень, кашель – I степень Fever – III degree, thrombocytopenia – II degree, neurological disorders – I degree, pain – I degree, shortness of breath – I degree, cough – I degree	ПО после ПХТ 2-й линии и ЛТ CNS-relapse, complete response after 2 nd -line polychemothotherapy and RT
7 месяцев 7 months	IV/M (кости, ЛУ) IV/M (bones, LN)	MYCN amp+, del p36+	1	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 6	ПО Complete response	10	5	Лихорадка – I степень, сыпь – II степень Fever – I degree, rash – II degree	ПО, 7 мес Complete response, 7 months
1 год 7 месяцев 1 year 7 months	I/L1	MYCN amp+, del p36+, мутация ALK	0	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 1 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 1	ПО Complete response	5	3	Лихорадка – I степень, боль – I степень, сыпь – I степень, неврологические нарушения – I степень (нарушение зрения) Fever – I degree, pain – I degree, rash – I degree, neurological disorders – I degree (visual impairment)	ПО Complete response

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии (окончание)
Table 1. Characteristics of patients with high-risk neuroblastoma receiving anti-GD2 IT as maintenance (end)

Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	Стадия INSS/локализация метастазов INSS/INRGSS localization of metastases	Биологические факторы риска Biological risk factors	Число баллов по шкале D. Morgenstern The number of points on the scale D. Morgenstern et al. [5]	Терапия Therapy	Ответ Response	Срок от ауто-ТГСК до ИТ, мес Term from auto-HSCT to IT, months	Количество курсов ИТ Number of IT courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Исход, срок наблюдения с момента завершения ИТ Outcome, follow-up period from the end of IT
4 года 4 years	IV/M (КМ, кости, легкие) IV/M (BM, bones, lungs)	MYCN amp+, del1p36+	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Тео-Mel), дифференцирующая терапия × 2 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Treo-Mel), differential therapy × 2	ПО Complete response	3	3	Лихорадка – I степень, боль – I степень, отеки – II степень Fever – I degree, pain – I degree, edema – II degree	ПО Complete response
1 год 2 месяца 1 year 2 months	IV/M (КМ, кости, оболочка головного мозга) IV/M (BM, bones, lining of the brain)	del11q23+	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Тео-Mel), дифференцирующая терапия × 6, Tmz × 6 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Treo-Mel), differential therapy × 6, Tmz × 6	ПО Complete response	10	3	Лихорадка – I степень, офтальмологические нарушения – I степень (мигриаз) Fever – I degree, ophthalmic disorders – I degree (mydriasis)	ПО Complete response

Примечание. INSS – система стадирования International Neuroblastoma Staging System; INRGSS – система стадирования International Neuroblastoma Risk Group Staging System; MYCN amp+ – выявление амплификации гена MYCN; del1p36+ – выявление делеции del1p36; ПХТ – полихимиотерапия; КМ – костный мозг; ЛУ – лимфатические узлы; Bu-Mel – режим высокодозной терапии бусульфана-мелфалана; Treo-Mel – режим высокодозной терапии треосульфана-мелфалана; ЛТ – лучевая терапия; Tmz – поддерживающая терапия темозоломидом; АЛТ – аспаратаминопрансфераза.

Note. BM – bone marrow; LN – lymph nodes; Bu-Mel – high-dose busulfan-melphalan therapy; Treo-Mel – treosulfan-melphalan high-dose therapy regimen; RT – radiation therapy; Tmz – maintenance therapy with temozolomide; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

Таблица 2. Характеристика пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ, получивших ИТ
Table 2. Characteristic of anti-GD2 immunotherapy recipients with primary resistant and relapsed neuroblastoma

Группа Groupe	Возраст на момент терапии, годы Age at the time of therapy, years	Показания Indications	Число курсов Number of courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Статус Status
Гапло-ТГСК Haplo-HSCT	5	4-я стадия, первый поздний рецидив, вторая полная ремиссия, гапло-ТГСК 4 th stage, first late relapse, second complete remission, haplo-HSCT	5	Лихорадка – I степень, сыпь – I степень, тромбоцитопения – II степень Fever – I degree, rash – I degree, thrombocytopenia – II degree	ПО, 16 мес Complete response, 16 months
	17	4-я стадия, первый рецидив, гапло-ТГСК 4 th stage, first relapse, haplo-HSCT	3	Лихорадка – II степень, боль – II степень Fever – II degree, pain – II degree	ПО 55 мес, рецидив, стабилизация заболевания на фоне ПХТ 2-й линии Complete response, 55 months, relapse, stabilization of the disease after 2 nd -line polychemotherapy
	10	4-я стадия, первый поздний рецидив, вторая полная ремиссия, гапло-ТГСК 4 th stage, first late relapse, second complete remission, haplo-HSCT	1	Неврологические нарушения (зрение) – III степень Neurological disorders (vision) – III degree	ПО, 36 мес Complete response, 36 months
Второй рецидив Second relapse	9	4-я стадия, второй поздний системный рецидив, ПО 4 th stage, second later systemic relapse, complete response	3	Лихорадка – I степень Fever – I degree	ПО Complete response
«Терапия спасения» “Salvage therapy”	6	4-я стадия, второй ранний системный резистентный рецидив после гапло-ТГСК, прогрессирование заболевания 4 th stage, second earliest system resistant relapse after haplo-HSCT, disease progression	1	Лихорадка – III степень, боль – II степень Fever – III degree, pain – II degree	Смерть Death
	10	4-я стадия, третий поздний резистентный рецидив (кости), прогрессирование заболевания 4 th stage, third late resistant relapse (bones), disease progression	1	Лихорадка – II степень, отеки – II степень, одышка – II степень, ↑АЛТ/АСТ – II степень Fever – II degree, edema – II degree, shortness of breath – II degree, ↑ALT/AST – II degree	Смерть Death
	6	4-я стадия, второй ранний системный резистентный рецидив после гапло-ТГСК, прогрессирование заболевания 4 th stage, second earliest system resistant relapse after haplo-HSCT, disease progression	1	Лихорадка – II степень Fever – II degree	Смерть Death

Результаты

В группе пациентов, получавших поддерживающую ИТ после ауто-ТГСК, ответ сохраняется в 11 из 13 случаев при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК 15 мес (рис. 2). Таким образом, 2-летняя ОВ и БСВ составили 100 % и 80 % соответственно. В 2 случаях развился ранний рецидив заболевания. В первом из них через 1 мес после завершения ИТ по данным КТ был диагностирован ранний локальный рецидив (забрюшинное объемное образование до 40 мм в диаметре, прорастающее в левый надпочечник). Было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления парааортального образования забрюшинного пространства слева, адреналэктомии слева. В дальнейшем при скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ выявлен патологический очаг накопления радиофармпрепарата в проекции Th12. В настоящий момент зафик-

сирован ПО на ПХТ 2-й линии и мерах локального контроля (протонная ЛТ на область ложа удаленной опухоли). Во 2-м случае на фоне ИТ зафиксировано прогрессирование заболевания с поражением ЦНС. На фоне ПХТ 2-й линии и ЛТ достигнут ПО, далее продолжена ИТ.

В 4 из 20 наблюдений ИТ проводилась у пациентов после гапло-ТГСК. При этом в 3 из них у больных с рецидивом ранее был достигнут ответ на ПХТ 2-й линии. У пациентов с первым рецидивом сохраняется ответ в течение 16 и 36 мес после гапло-ТГСК. У больного, развившего второй поздний системный рецидив после гапло-ТГСК, продолжается проведение ИТ (лечение прерывалось в связи с инфекционным эпизодом). В 1 из 4 случаев, у пациентки с первично-резистентным течением заболевания, достигшей стабилизации на фоне 3 линий терапии,

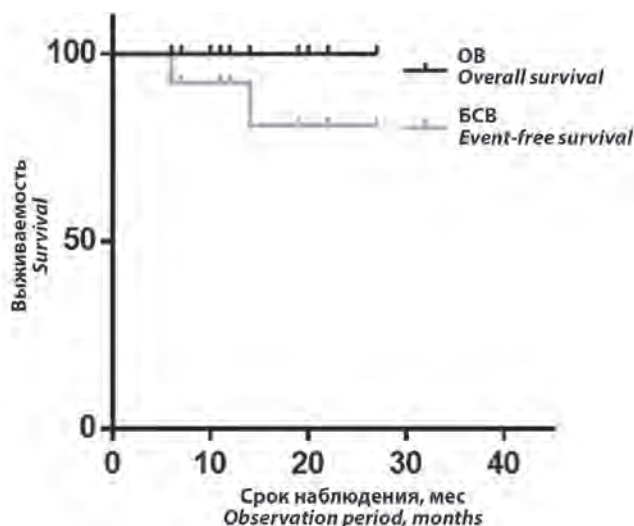


Рис. 2. OB и BCB в группе из 13 пациентов, получивших анти-GD2 ИТ после ауто-TTCK

Fig. 2. Overall and event-free survival in 13 patients receiving maintenance anti-GD2 IT after auto-HSCT

проводилась комбинированная посттрансплантационная ИТ, включавшая в себя антитела к GD2 и ниволумаб. Был достигнут длительный (55 мес) ответ.

В обоих случаях применения ИТ на фоне прогрессирования заболевания признаки прогрессирования сохранялись на фоне лечения. Терапия прервана после 1-го курса в связи с нарастанием симптоматики и ухудшением соматического статуса пациента

Таблица 3. Число и спектр осложнений после 1–5-го курсов ИТ

Table 3. Number and range of complications after 1–5 courses of IT

Нежелательные эффекты Undesirable effects	Число и степень нежелательных эффектов Number and degree of undesirable effects				
	1-й курс (n = 20) First course (n = 20)	2-й курс (n = 16) Second course (n = 16)	3-й курс (n = 16) Third course (n = 16)	4-й курс (n = 12) Fourth course (n = 12)	5-й курс (n = 12) Fifth course (n = 12)
Боль Pain	I – 3 (15 %) II – 3 (15 %)	I – 4 (25 %) II – 2 (12 %)	I – 3 (19 %)	I – 1 (8 %)	I – 1 (8 %)
Лихорадка Fever	I – 7 (35 %) II – 5 (25 %) III – 3 (15 %)	I – 3 (19 %) II – 4 (25 %)	I – 4 (25 %) II – 1 (6 %)	I – 1 (8 %)	
Сыпь Rash	I – 2 (10 %) II – 2 (10 %)	I – 1 (6 %) II – 2 (12 %)	I – 1 (6 %)		
Кашель Cough	I – 1 (5 %) II – 1 (5 %)	I – 2 (12 %)	I – 2 (12 %)	I – 1 (8 %)	
Отеки Edema	I – 1 (5 %) II – 1 (5 %)	I – 1 (6 %)	I – 1 (6 %)		
↑ АЛТ/АСТ ↑ ALT/AST	II – 1 (5 %)	I – 1 (6 %)			
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	I – 1 (5 %) III – 1 (5 %)	I – 1 (6 %) II – 1 (6 %)	I – 1 (6 %)		
Гипоксия/одышка Hypoxia/shortness of breath	I – 1 (5 %) II – 2 (10 %)	I – 1 (6 %)	I – 1 (6 %)		
Гипокалиемия Hypokalemia	I – 2 (10 %)	I – 1 (6 %)			
Неврологические, офтальмологические нарушения Neurological, ophthalmic disorders	I – 1 (5 %) III – 2 (10 %)	I – 1 (6 %)			
Потребность в морфине Need for morphine	19/20 (95 %)	14/16 (88 %)	9/16 (56 %)	4/12 (33 %)	2/12 (17 %)

и в течение месяца после завершения терапии зафиксирована смерть в результате прогрессирования заболевания.

Наибольшее число проявлений токсичности динутуксимаба бета наблюдалось при проведении первых 2 курсов (у 19/20 и 15/16 пациентов, получивших 1-й и 2-й курс соответственно). Начиная с 3-го курса терапии, число и максимальная степень токсичности значительно снижались (табл. 3). У большинства больных наблюдалась гипертермия на фоне проведения первых 2 курсов, в 3 случаях выраженную (III степень) лихорадку длительно не удавалось купировать на фоне сопроводительной терапии. В 6 наблюдениях при адекватной сопроводительной терапии отмечалось развитие болевого синдрома, потребовавшее дополнительного лечения. Только в 1 из них болевой синдром персистировал до момента завершения терапии, что было связано с ранее наблюдавшейся нейропатической болью, возникшей после оперативного лечения. В 70 % случаев удалось отменить плановое введение морфина после 3-го курса терапии (см. табл. 3).

В 1 случае на фоне 1-го курса терапии наблюдалась тромбоцитопения III степени, потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата. В 3 – эпизоды гипоксии, кашель с положительной динамикой на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Ни в одном наблюдении не понадобилась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 4 больных отмечались проявления нейротоксич-

ности терапии. В 1 случае было зафиксировано прогрессирующее снижение зрения (механизм, вероятно, связан с поражением зрительного нерва), потребовавшее прекращения ИТ. После отмены ИТ отмечается частичное восстановление зрения. В 1 из 4 наблюдений на фоне 2-го курса ИТ зарегистрирована тошнота с многократной рвотой, не купируемые противорвотной терапией. Это также расценено как проявление нейротоксичности. Симптомы купированы после снижения скорости введения препарата. В дальнейшем проявлений токсичности не наблюдалось. У 1 из 4 больных с нейротоксичностью наблюдалось появление головной боли и снижение остроты зрения. Симптомы также купировались после снижения скорости инфузии препарата. Кроме того, в 1 случае отмечалась офтальмологическая токсичность (мидриаз), потребовавшая отмены терапии.

Обсуждение

Применение ИТ крупными исследовательскими группами США и Европы основано на обширной доказательной базе. Эффективность ИТ впервые продемонстрирована в рамках рандомизированного исследования Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), сравнивающего эффективность дифференцирующей терапии изотретиноином и ее комбинации с поддерживающей ИТ химерными антителами к GD-2, ИЛ-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) [11]. Учитывая достижение значимого преимущества БСВ и ОВ в когорте больных, получавших ИТ, при сравнении с когортой, получавшей дифференцирующую терапию ($66 \pm 5\%$ и $46 \pm 5\%$, $p = 0,01$; $86 \pm 4\%$ и $75 \pm 5\%$ при медиане наблюдения 2 года соответственно), исследование было завершено досрочно. Соответствующее преимущество в выживаемости сохраняется и при долгосрочном наблюдении [13]. Учитывая явное преимущество в группе ИТ, в дальнейшем рандомизация в целях определения данного метода группами COG и Европейского исследовательского проекта по нейробластому Международного общества детской онкологии (International Society for Paediatric Oncology, SIOPEN) не проводилась. Тем не менее преимущество в выживаемости в когорте HR-NBL1 SIOPEN по сравнению с исторической когортой, не получившей ИТ, продемонстрировано группой SIOPEN в рамках многофакторного анализа [12]. Существуют определенные сложности при трансляции результатов исследований COG и SIOPEN, учитывая то, что согласно российским клиническим рекомендациям используется другой режим индукционной ПХТ (альтернирующие блоки N5-N6) в соответствии с рекомендациями немецкой группы GPOH. Тем не менее, несмотря на то, что ранее преимущество поддерживающей ИТ перед дифференцирующей терапией изотретиноином не было продемонстрировано в рамках рандомизированного исследования NB-97 [25], что, вероятно,

объясняется особенностями дизайна исследования, ИТ предусмотрена в рамках текущей концепции GPOH для группы высокого риска [26]. Данные об эффективности ИТ в рамках когорты GPOH пока не опубликованы.

В связи с отсутствием в России зарегистрированных форм препарата ИТ не включена в национальный стандарт лечения пациентов группы высокого риска и применяется только по индивидуальным показаниям. Описана единственная когорта из 8 больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [23]. Тем не менее, учитывая сравнительно небольшое число пациентов и гетерогенность описанной когорты, на основании приведенных данных сложно сделать определенные выводы относительно эффективности ИТ в отдельных подгруппах. Несмотря на небольшой размер, описанная нами когорта на данный момент самая крупная в России. Кроме того, несмотря на ее относительную гетерогенность, в ней можно выделить подгруппы пациентов, получавших ИТ в качестве поддерживающей терапии и в связи с ранее зафиксированной первичной резистентностью либо рецидивом заболевания.

Среди наших пациентов, получавших поддерживающую ИТ после завершения программного лечения, в 11/13 случаях сохраняется ответ на терапию при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК 15 мес. Несмотря на то, что эти результаты выглядят привлекательно в сравнении с исторической когортой, где проводилась та же индукционная терапия с последующей ауто-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2008–2017 гг. [3], к данным результатам следует относиться с осторожностью. С одной стороны, возможно манифестирование рецидивов на более поздних сроках. Вероятно, при оценке более крупной когорты при большем сроке наблюдения следует ожидать цифр выживаемости, сравнимых с результатами в ранее описанных более крупных когортах пациентов [12, 13]. С другой стороны, учитывая небольшой размер когорты, она включает в себя только 3 больных группы «сверхвысокого» риска согласно балльной шкале D. Morgenstern et al. [5]. Следует отметить, что все пациенты, развившие рецидив на ранних сроках, относились к группе «сверхвысокого» риска. Таким образом, в группе «сверхвысокого» риска рецидив зафиксирован в 2 из 3 случаев. Только в первом из них были нарушены сроки проведения ИТ (начало лечения через 10 мес после ауто-ТГСК). Интересно, что в одном из наблюдений зафиксировано прогрессирование заболевания с поражением ЦНС. Несмотря на то, что, по данным SIOPEN, на фоне внедрения в практику ИТ не наблюдается повышения частоты поражения ЦНС [27], в данном случае, вероятно, сыграла свою роль «иммунопривилегированность» области поражения.

При внедрении в практику ИТ важным вопросом становится необходимость проведения лечения

изотретиноином. Основные данные, свидетельствующие об эффективности дифференцирующей терапии, получены в рамках рандомизированного исследования CCG-3839, основной задачей которого была оценка эффективности высокодозной консолидации. В данном исследовании продемонстрировано увеличение БСВ, но не 5-летней ОВ в когорте, дополнительно получающей дифференцирующую терапию [28]. Возможной причиной недостаточной эффективности дифференцирующей терапии может быть субоптимальная плазменная концентрация препарата, связанная с вариабельностью фармакокинетики изотретиноина, на которую может повлиять целый ряд факторов [29]. После того, как приемлемая токсичность комбинации динутуксимаба с изотретиноином была продемонстрирована в рамках исследования I фазы [30], этот дизайн использован в рандомизированном исследовании A.L. Yu et al. [11].

Несколько модифицированный режим дифференцирующей терапии был использован в когорте пациентов, одновременно получавших ИТ в режиме продленной инфузии и ИЛ-2 [31]. В дальнейшем данный дизайн был с успехом применен в рамках исследования II фазы [14]. Тем не менее отсутствуют исследования, направленные непосредственно на подтверждение синергизма ИТ и дифференцирующей терапии. К данным ретроспективного одноцентрового исследования III фазы, в котором сравнивались результаты лечения 169 пациентов, получавших ИТ мышинным антителом 3F8, продемонстрировавшего преимущества в 2 когортах, дополнительно получавших дифференцирующую терапию [32], следует относиться осторожно, учитывая различия в индукционной и сопроводительной терапии между когортами.

В концепции группы COG стандартом остается комбинация ИТ с ИЛ-2, ГМ-КСФ и дифференцирующей терапией. Дифференцирующая терапия не используется в рамках текущей концепции лечения ГРОН [26], но применяется в рамках рандомизированного исследования SIOPEN HR-2 (NCT04221035), в которое включаются первичные пациенты группы высокого риска, дополнительно к ИТ динутуксимабом бета. В описанной группе с поддерживающей терапией дифференцирующую терапию получили полностью 6 из 13 пациентов, в 3 случаях дифференцирующая терапия не была завершена. Эти различия связаны с тем, что сроки от проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК до начала ИТ варьировали от 2 до 10 мес (см. табл. 1) из-за сложности закупки и ввоза препарата. Соответственно, дифференцирующая терапия применялась в тех случаях, когда ожидаемые сроки проведения ИТ превышали 2–3 мес, а также не наблюдалось токсичности терапии.

В 4 наших наблюдениях ИТ выполнялась у пациентов после гапло-ТГСК. У обоих больных с первым рецидивом заболевания, достигших ответа перед гапло-ТГСК, ответ сохраняется более года (16 и 30 мес), несмотря на то, что в одном из случаев терапия

прервана в связи с развитием нейротоксичности. У пациентки со значительной опухолевой массой и отсутствием ответа на несколько линий ПХТ после гапло-ТГСК проводилась комбинированная посттрансплантационная ИТ, включавшая в себя антитела к GD2 и ниволумаб, которая потенциально более эффективна, чем монотерапия [20], с достижением длительного (55 мес) ответа. Данный случай уже был описан ранее [33]. Небольшое число пациентов пока не позволяет сравнивать результаты с больными, не получившими ИТ после гапло-ТГСК [7]. Тем не менее следует отметить, что в описанной когорте в 80 % наблюдений был зарегистрирован рецидив заболевания, который в подавляющем большинстве случаев выявлялся в течение первого года после гапло-ТГСК. Ни в одном из 3 упомянутых наблюдений ранний рецидив зафиксирован не был.

В 2 случаях схемы лечения, включавшие в себя антитела к GD2, применялись у пациентов с прогрессированием на фоне терапии. Ни в одном из них длительный эффект достигнут не был, что, вероятнее всего, было связано со статусом заболевания. Существует несколько исследований, демонстрирующих эффективность комбинации ИТ с ХТ. Так, при рандомизации пациентов на получение ПХТ по схеме иринотекан-темозоломид в комбинации с темсиролimusом или динутуксимабом 2-я группа характеризовалась большим числом объективных ответов (1/17 и 9/17 соответственно) [34]. В дальнейшем при наблюдении в расширенной когорте ИТ были зафиксированы 41,2 % ПО и ЧО, а также 41,2 % стабилизаций [18]. Эффективность также продемонстрирована при комбинации ПХТ 2-й линии с полностью гуманизированным антителом накситамабом и ГМ-КСФ [19]. Тем не менее ни в одном случае нет данных об эффективности комбинированной терапии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне нескольких линий ХТ. По мере накопления опыта можно ожидать появления дополнительных критериев, позволяющих отобрать кандидатов на проведение ИТ, в том числе комбинированной, из числа пациентов с резистентным течением заболевания [20].

Используемый нами режим терапии характеризовался сравнительно низкой токсичностью. Вероятно, меньшие, чем в сходных когортах [35], число и степень наиболее серьезных осложнений (гипотензия, синдром повышенной проницаемости капилляров, реакции гиперчувствительности) объяснялись особенностями режима введения препарата с применением 24-часовой инфузии [14, 31], а также отсутствием в схеме лечения ИЛ-2 [15]. Препараты ИЛ-2 не применялись с учетом данных SIOPEN о сравнимой эффективности схемы лечения, не включающей в себя ИЛ-2 [36], при меньшей токсичности данной терапии [16]. В целом проявления токсичности эффективно купировались на фоне проведения сопроводительной терапии. В большинстве наблюдений регистрировались проявления токсичности I–II степени,

и лишь в нескольких случаях отмечалась токсичность III степени (лихорадка, тромбоцитопения, неврологическая токсичность). Наиболее клинически значимыми стали проявления неврологической токсичности, которые в 1 случае (снижение остроты зрения) потребовали отмены терапии, а еще в 2 наблюдениях (некупируемая тошнота и рвота, головная боль и снижение зрения) — снижения скорости инфузии с увеличением длительности проводимого цикла терапии. Механизм зафиксированного прогрессивного снижения остроты зрения, которое крайне редко наблюдается у пациентов, получающих антитела к GD2, возможно, связан с активацией вируса *Herpes Zoster*, также обладающего нейротропностью, на фоне иммуносупрессии после гапло-ТГСК. Кроме того, в 1 случае отмечалась офтальмологическая токсичность (мидриаз), не потребовавшая отмены терапии, что соответствует ранее описанным клиническим наблюдениям [37].

В настоящее время доступ пациентов к ИТ в России затруднен в связи с отсутствием зарегистрированных форм препарата и значительной стоимостью лечения. В большинстве случаев данные проблемы становятся причиной нарушения тайминга. Тем не

менее есть надежда на то, что эти проблемы будут устранены, что в перспективе позволит внести ИТ в Национальные клинические рекомендации. Несмотря на то, что сейчас доступен большой объем данных об эффективности ИТ, остается ряд открытых вопросов, в том числе оптимальная длительность терапии, механизмы резистентности к терапии, возможности их выявления и преодоления. По мере распространения ИТ следует ожидать появления проблемы лечения больных с рецидивом после ИТ. Учитывая сравнительно небольшое число пациентов, имеющих показания к ИТ, одноцентровый опыт обладает ограниченной ценностью. Для получения достоверных данных в дальнейшем следует ориентироваться на мультицентровое взаимодействие.

Заключение

ИТ динутуксимабом бета характеризуется приемлемой токсичностью. При медиане срока наблюдения 18 (6–59) мес сохраняют ответ большинство (14 из 17) пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии после ауто- или алло-ТГСК. Не получено убедительных данных об эффективности ИТ у пациентов с прогрессированием заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiler C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Smith M.A., Alterkruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120(16):2497–506. doi: 10.1002/cncr.28748.
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018;5(4):11–20. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Youkhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Andreeva T.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Kuga P.S., Litvinov A.P., Lapekin S.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2018;5(4):11–20. (In Russ.).]
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. [Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted therapy for neuroblastoma in children. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2018. (In Russ.).]
- Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., Pasqualini C., Luksch R., Garaventa A., Canete A., Elliot M., Wiczorek A., Laureys G., Kogner P., Malis J., Ruud E., Beck-Popovic M., Schleiermacher G., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27363. doi: 10.1002/pbc.27363.
- Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., Bartenhagen C., Walter E., Gecht J., Kerschke L., Volland R., Menon R., Heuckmann J.M., Gartlgruber M., Hartlieb S., Henrich K.O., Okonechnikov K., Altmüller J., Nürnberg P., Lefever S., de Wilde B., Sand F., Ikram F., Rosswog C., Fischer J., Theissen J., Hertwig F., Singhi A.D., Simon T., Vogel W., Perner S., Krug B., Schmidt B., Rahmann S., Achter V., Lang U., Vokuhl C., Ortmann M., Büttner R., Eggert A., Speleman F., O'Sullivan R.J., Thomas R.K., Berthold F., Vandesompele J., Schramm A., Westermann F., Schute J.H., Peifer M., Fischer M. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018;362(6419):1165–70. doi: 10.1126/science.aat6768.
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Intensive complex therapy of patients with primary-resistant course and relapses of neuroblastoma: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(2):129–40. (In Russ.).]
- London W.B., Bagatell R., Weigel B.J., Fox E., Guo D., Van Ryn C., Naranjo A., Park J.R. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology

- Group early-phase trials. *Cancer* 2017;123(24):4914–23. doi: 10.1002/cncr.30934.
9. Moreno L., Rubie H., Varo A., Le Deley M.C., Amoroso L., Chevence A., Garaventa A., Gambart M., Bautista F., Valteau-Couanet D., Geoerger B., Vassal G., Paoletti X., Pearson A.D.J. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEL European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):25–31. doi: 10.1002/pbc.26192.
 10. Park J.R., Cheung N.K.V. Targets and Antibody Formats for Immunotherapy of Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1836–48. doi: 10.1200/JCO.19.01410.
 11. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R.C., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
 12. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEL High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020;12(2):309. doi: 10.3390/cancers12020309.
 13. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., Hank J.A., Batova A., London W.B., Tenney S.C., Smith M.S., Shulkin B.L., Parisi M., Matthay K.K., Cohn S.L., Maris J.M., Bagatell R., Park J.R., Sondel P.M. Long-term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res* 2021;27(8):2179–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909.
 14. Mueller I., Ehler K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., Brock P., Garaventa A., Valteau-Couanet D., Janzek E., Hosten N., Zinke A., Barthlen W., Varol E., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018;10(1):55–61. doi: 10.1080/19420862.2017.1430297.
 15. Ceylan K., Jahns L.J., Lode B.N., Ehler K., Kietz S., Troschke-Meurer S., Siebert N., Lode H.N. Inflammatory response and treatment tolerance of long-term infusion of the anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(6):e26967. doi: 10.1002/pbc.26967.
 16. Cicek F., Troschke-Meurer S., Ceylan K., Jahns L.J., Zumpfe M., Siebert N., Ehler K., Lode N.H. Impact of IL-2 on Treatment Tolerance in Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated With Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy. *Front Pediatr* 2020;8:582820. doi: 10.3389/fped.2020.582820.
 17. 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. GD2-targeted immunotherapy of high-risk neuroblastoma using chimeric antibodies ch14.18. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
 18. Mody R., Yu A.L., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S., Diccianni M.B., Hank J.A., Felder M., Birstler J., Sondel P.M., Asgharzadeh S., Glade-Bender J., Katzenstein H., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020;38(19):2160–9. doi: 10.1200/JCO.20.00203.
 19. Kushner B.H., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M.K., Tornøe K., Losic N., Mora J. Efficacy of naxitamab in patients with refractory/relapse (R/R) high-risk neuroblastoma (HR-NB) by bone/bone marrow (BM) evaluation, potential sites of residual disease. *J Clin Oncol* 2021;39(15_s):10022. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10022.
 20. 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.
 21. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltschik H.M., Ebinger M., Schwarze C.P., Holzer U., Lode H.N., Albert M.H., Gruhn B., Urban C., Dykes J.H., Teuffel O., Schumm M., Handgretinger R., Lang P. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(5):1005–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805.
 22. Lang P., Flaadt T., Ebinger M., Schlegel P., Lode H., Ladenstein R., Lanf A.M., Ambross P., Schaefer J., Fuchs J., Loibner H., Schwinger W., Handgretinger R. Abstract A013: Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;7(2s):A013. doi: 10.1158/2326-6074.
 23. Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчугов Е.М., Субора А.Ю., Михайлова Е.А., Гогун А.А., Изможерова Р.И., Борокшинова К.М. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):33–9. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-33-39. [Faseeva N.D., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Subora A.Yu., Mikhailova E.M., Gogun A.A., Izmozherova R.I., Borokshinova K.M. Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):33–9. (In Russ.)].
 24. Park J.R., Bagatell R., Cohn S.L., Pearson A.D., Villablanca J.G., Berthold F., Burchill S., Boubaker A., McHugh K., Nuchtern J.G., London W.B., Seibel N.L., Lindwasser O.W., Maris J.M., Brock P., Schleiermacher G., Ladenstein R., Matthay K.K., Valteau-Couanet D. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2580–7. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0177.
 25. Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Simon T. Long-term outcomes for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018;119(3):282–90. doi: 10.1038/s41416-018-0169-8.
 26. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017;229(3):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
 27. Berlanga P., Pasqualini C., Pötschger U., Sangüesa C., Castellani M.R., Cañete A., Luksch R., Elliot M., Schreier G., Kropf M., Morgenstern D., Papadakis V., Ash S., Ruud E., Brock P., Wiczorek A., Kogner P., Trahair T., Ambros P., Boterberg T., Castel V., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL/SIOPEL trial experience. *Eur J Cancer* 2021;144:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.020.
 28. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925.
 29. Veal G.J., Errington J., Rowbotham S.E., Illingworth N.A., Malik G., Cole M., Daly A.K., Pearson A.D.J., Boddy A.V. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):469–79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2225.
 30. Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Matthay K.K., Krailo M., Yu A.L., Gan J., Sternberg A., Hank J.A., Seeger R., Reaman G.H., Sondel P.M. Phase I study of ch14.1 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(1):85–91. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3564.
 31. Siebert N., Eger C., Seidel D., Jüttner M., Zumpfe M., Wegner D., Kietz S., Ehler K., Veal G.J., Siegmund W., Weiss M., Loibner H., Ladenstein R., Lode N.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma

- patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. MAbs 2016;8(3):604–16. doi: 10.1080/19420862.2015.1130196.
32. Cheung N.K.V., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovskaya I., Chamberlain E., Kramer K., Modal S. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. J Clin Oncol 2012;30(26):3264–70. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3807.
 33. Kazantsev I.V., Iukhta T.V., Gevorgian A.G., Tolkunova P.S., Shamin A.V., Baykov V.V., Vorobyov N.A., Kozlov A.V., Karsakova M.A., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. A long-term response to allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor and post-transplant therapy in an adolescent with primary resistant neuroblastoma. Cellular Therapy and Transplantation (CTT) 2020;9(2):71–7. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-2-71-77.
 34. Mody R., Naranjo A., van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E.N., Diccianni M.B., Sondel P.M., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Randomised Phase II Trial of Irinotecan/ Temozolomide (I/T) with Temsirolimus (TEM) or Dinutuximab (DIN) in Children with Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report from The Children's Oncology Group (COG). Lancet Oncol 2017;18(7):946–57. doi: 10.1016/S1470.2045(17)30355-8.
 35. Blom T., Lurvink R., Aleven L., Mensink M., Wolfs T., Dierselhuys M., van Eikelenburg N., Kraal K., van Noesel M., van Grotel M., Tytgat G. Treatment-Related Toxicities During Anti-GD2 Immunotherapy in High-Risk Neuroblastoma Patients. Front Oncol 2021;10:601076. doi: 10.3389/fonc.2020.601076.
 36. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEX): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(12):1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
 37. Андреева Н.А., Бездольнова Е.О., Качанов Д.Ю., Смирнова А.Б., Телешова М.В., Уталиева Д.Т., Хамин И.Г., Шаманская Т.В. Офтальмологическая токсичность анти-GD2 иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2021;100(3):248–57. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-248-257. [Andreeva N.A., Bezdolnova E.O., Kachanov D.Yu., Smirnova A.B., Teleshova M.V., Utalieva D.T., Khamin I.G., Shamanskaya T.V. Ophthalmic toxicity of anti-GD2 immunotherapy (Dinutuximab beta) in a patient with high-risk neuroblastoma: a case report and literature review. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediaatria. Journal named after G.N. Speransky 2021;100(3):248–57. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 23.08.2021. Принята в печать: 08.09.2021.

Article was received by the editorial staff: 23.08.2021. Accepted for publication: 08.09.2021.

Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд

О.М. Романцова, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, В.В. Хайруллова,
А.З. Дзампаев, К.И. Киргизов

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

Контактные данные: Ольга Михайловна Романцова dr.roma1986@gmail.com

Введение. За последние десятилетия удалось достичь существенно большего понимания в морфологии и молекулярно-биологических особенностях опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ). Более 70 % рецидивов происходят в течение 2 лет от момента постановки диагноза. Примерно в 2/3 случаев рецидив возникает в отдаленных местах, этот тип рецидивирования особенно часто встречается у пациентов, изначально имеющих метастазы. Напротив, изолированный местный рецидив наиболее часто (в 1/5 случаев) возникает у пациентов с локализованной формой заболевания. У половины пациентов рецидив заболевания был выявлен при плановом обследовании, протекал бессимптомно и был случайной находкой.

Цель исследования — оценить эффективность противорецидивного лечения у больных с ОССЮ, выработать алгоритм персонализированного подхода, улучшить результаты общей и безрецидивной выживаемости у детей и подростков с ОССЮ.

Материалы и методы. В наше исследование вошли пациенты с подтвержденным диагнозом саркомы Юинга (СЮ), получавшие лечение с 2008 по 2019 г. Анализ катamnестических данных закрыт 19.02.2021. В исследование вошли 274 пациента в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 11,6 года. Два ребенка на момент исследования были младше 1 года. Двенадцать (4,3 %) пациентов вышли из-под наблюдения в срок от 2 до 9 мес после начала лечения, в последующий анализ мы их не включали. Пролечены и проанализированы 262 больных с диагнозом СЮ, получившие лечение по протоколам в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. У 48 (18,3 %) пациентов из 262 выявлен рецидив заболевания — группа исследования; у 58 (22,1 %) — прогрессирование заболевания на фоне программного лечения. В 70,8 % (34/48) случаев был выявлен изолированный рецидив, в 14 (29,2 %) — комбинированный. Поражение только легочной ткани при рецидиве заболевания встречалось в 19/48 (39,6 %) случаях, местный рецидив без метастазирования — в 7/48 (14,5 %) наблюдениях. В целом метастатическое поражение легких встречалось в 66,6 % случаев. Поражение головного мозга и лимфатических узлов встречалось в 4 % наблюдений. Больше всего больных было в возрастной группе с 11 до 17 лет включительно — 38/48 пациентов, что составило 79 %. Все 48 больных из группы исследования получали противорецидивную терапию в зависимости от срока развития рецидива заболевания. При поздних рецидивах использовалась схема первичного лечения: альтернирующие курсы химиотерапии (ХТ) препаратами винкристин/доксорубин/циклофосфамид и этопозид/ифосфамид. При ранних рецидивах наиболее часто использовались 2 схемы: винкристин/топотекан/циклофосфамид и винкристин/иринотекан/темозоломид (ВИТ). Частота положительного ответа при использовании противорецидивной схемы лечения ВИТ составила 60 %, а время до прогрессирования — 7,6 мес. При использовании схемы с топотеканом частота ответа составила 45 %, а время до прогрессирования — 7 мес.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) пациентов при выявлении рецидива была достоверно ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с группой больных, у которых возникло прогрессирование заболевания, что связано с эффектом противорецидивной ХТ. При анализе ОВ пациентов с СЮ следует отметить, что 5-летняя выживаемость всех пациентов ($n = 262$) составила $66,3 \pm 3,3$ % по сравнению с группой больных с подтвержденным рецидивом ($n = 48$) — $53 \pm 8,1$ %. Медиана в группе пациентов с рецидивом составила 39,3 мес. Время наблюдения в группе с рецидивом СЮ ($n = 48$) составило в среднем $52,2 \pm 32,3$ мес (от 12,6 до 142 мес). Также была проанализирована ОВ больных в зависимости от интервала рецидива заболевания. За интервал № 1 мы приняли срок от начала основного лечения до выявления 1-го рецидива, медиана составила 37,2 мес. Интервал № 2 — от даты выявления 1-го рецидива заболевания до выявления 2-го рецидива. При времени наблюдения $58,8 \pm 29,1$ мес (от 28,6 до 108 мес) медиана не была достигнута. Второй рецидив возникал достоверно реже по сравнению с первым рецидивом ($p = 0,000001$).

Заключение. Исход для пациентов с рецидивами СЮ остается неблагоприятным, а стандартный подход к их лечению еще не установлен. Стандартная ХТ 1-й и 2-й линий может быть эффективной у большинства больных с точки зрения уменьшения симптомов и увеличения времени до дальнейшего прогрессирования, но полная ремиссия остается труднодостижимой. Требуется дальнейшее мультидисциплинарное изучение факторов прогноза, эффектов различных схем и протоколов противорецидивного лечения, а также включение в программу терапии высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией.

Ключевые слова: опухоли семейства саркомы Юинга, саркома кости, рецидив саркомы, лечение пациентов с ранними и поздними рецидивами, аутотрансплантация периферических стволовых клеток

Для цитирования: Романцова О.М., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б., Хайруллова В.В., Дзампаев А.З., Киргизов К.И. Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):30–42.

Treatment of Ewing's sarcoma in children and adolescents: new vision

O.M. Romantsova, D.V. Nisichenko, D.B. Khestanov, V.V. Khairullova, A.Z. Dzampaev, K.I. Kirgizov

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

Introduction. Over the past decades, a significantly greater understanding of the morphology and molecular biological characteristics of tumors of the Ewing sarcoma family (ESFT) has been achieved. More than 70 % of relapses occur within 2 years from the date of diagnosis. In about 2/3 of cases, relapse occurs in distant places; this type of relapse is especially common in patients who initially have metastases. On the contrary, isolated local metastasis most often (in 1/5 of cases) occurs in patients with a localized form of the disease. In half of the patients, a relapse of the disease was detected during a routine examination, was asymptomatic and was a chance find.

Purpose of the study – to evaluate the effectiveness of anti-relapse treatment in patients with ESFT, to develop an algorithm for a personalized approach, to improve the results of overall and relapse-free survival in children and adolescents with ESFT.

Materials and methods. Our study included patients with a confirmed diagnosis of Ewing sarcoma (ES), who received treatment from 2008 to 2019. The analysis of follow-up data was closed on 19.02.2021. The study included 274 patients aged 6 months to 18 years, the average age was 11.6 years. Up to 1 year in our study there were 2 children. Twelve (4.3 %) patients went out of follow-up within 2 to 9 months from the start of treatment; we did not include them in the subsequent analysis. Analyzed were 262 patients with ES who received treatment according to the protocols at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. A relapse of the disease was revealed in 48 (18.3 %) children out of 262 – the study group; 58 (22.1 %) patients showed disease progression during treatment. In 70.8 % (34/48) patients had an isolated relapse, in 14 (29.2 %) cases – a combined one. The defeat of only the lung tissue with a relapse of the disease occurred in 19/48 (39.6 %) cases, local relapse without metastasis – 7/48 (14.5 %) cases. In general metastatic lung disease occurred in 66.6 % of cases. The defeat of the brain and lymph nodes occurred in 4 %. Most of the patients were in the group from 11 to 17 years, inclusive – 38/48 patients, which amounted to 79 %. All 48 patients from the study group received anti-relapse therapy depending on the duration of the disease relapse. For late relapses the primary treatment regimen was used: alternating courses of chemotherapy with vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide. In early relapses two regimens were most used: vincristine/topotecan/cyclophosphamide and vincristine/irinotecan/temozolomide (VIT). The positive response rate with the anti-relapse VIT regimen was 60 %, and the time to progression was 7.6 months. With the topotecan regimen the response rate was 45 % and the time to progression – 7 months.

Results. The overall survival (OS) rate of patients when a relapse was detected was significantly ($p \leq 0.05$) higher when compared with the group of patients who had progression of the disease, which is associated with the effect of anti-relapse chemotherapy. When analyzing OS of patients with ES it should be noted that the 5-year survival rate of all patients ($n = 262$) was 66.3 ± 3.3 %, compared with the group of patients with confirmed relapse ($n = 48$) – 53 ± 8.1 %. The median in the group of patients with relapse was 39.3 months. The follow-up time in the group with recurrent ES disease averaged 52.2 ± 32.3 months (from 12.6 to 142 months). OS of patients was analyzed depending on the interval of disease recurrence. The Interval No. 1 was from the beginning of the main treatment to the first relapse, with a median of 37.2 months. Interval No. 2 – from the date of the first relapse to the date of the second relapse with a follow-up time of 58.8 ± 29.1 months (from 28.6 to 108 months), the median was not reached. The second relapse occurred significantly less frequently than the first relapse ($p = 0.000001$).

Conclusion. The outcome for patients with recurrent ES remains poor, and a standard approach to their treatment has not yet been established. Standard first and second lines chemotherapy can be effective in most patients in terms of reducing symptoms and increasing the time to further progression, but complete remission remains hard to reach. Further multidisciplinary study of prognostic factors, effects of various treatment regimens and protocols, study of the inclusion of targeted drugs in the therapy program is required.

Key words: tumors of the Ewing sarcoma family, bone sarcoma, recurrence of sarcoma, treatment of patients with early and late recurrences, high dose chemotherapy with transplantation of peripheral stem cells

For citation: Romantsova O.M., Nisichenko D.V., Khestanov D.B., Khairullova V.V., Dzampaev A.Z., Kirgizov K.I. Treatment of relapses of Ewing's sarcoma in children and adolescents: new vision. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):30–42.

Информация об авторах

О.М. Романцова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

Д.В. Нисиченко: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nisichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-код: 2597-1880

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

А.З. Дзампаев: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

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

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) 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: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

D.V. Nisichenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) 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: nisichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-code: 2597-1880

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) 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: khestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-code: 9756-1732

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) 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: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

A.Z. Dzampaev: Cand. of Sci. (Med.), Head of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) 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: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

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

Вклад авторов

O.M. Романцова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, участие в разработке концепции лечения, ведение пациентов, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование, составление резюме

D.V. Нисиченко: разработка дизайна статьи, сбор данных, ведение пациентов, анализ научного материала, анализ полученных данных, литературное и научное редактирование статьи

D.B. Хестанов, В.В. Хайруллова: ведение пациентов, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи

A.Z. Дзампаев, К.И. Киргизов: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи

Authors' contributions

O.M. Romantsova: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, participation in the development of a treatment concept, patient management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, formation of an article and its writing, literary editing, composing a resume

D.V. Nisichenko: article design development, data collection, patient management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, literary and scientific editing of the article

D.B. Khestanov, V.V. Khairullova: patient management, data collection, review of publications on the topic of the article

A.Z. Dzampaev, K.I. Kirgizov: participation in the development of the treatment concept, scientific editing of the article

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

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

Введение

Саркома Юинга (СЮ) — это 2-я по частоте среди злокачественных опухолей костной системы у детей и подростков, характеризующаяся высокоагрессивным течением и одинаковой способностью поражать как кости, так и мягкие ткани [1]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период с 10 до 15 лет. Ежегодная заболеваемость в России в группе от рождения до 20 лет составляет 2,9 на 1 млн [2].

Активное и целенаправленное изучение молекулярно-генетических характеристик СЮ позволило идентифицировать ряд опухолеспецифичных повреждений генома, являющихся промоторами неконтролируемой клональной пролиферации. Практически 90–95 % опухолевых клеток имеют транслокацию между 11-й и 22-й хромосомами (t(11;22) (q24;q12)), приводящую к синтезу патологического белка EWSR1/FLY1 [3]. Определение данного генетического дефекта является весьма патогномичным признаком СЮ, подтверждающим результаты иммуногистохимического исследования. В настоящее время СЮ рассматривается не как морфологическое понятие, а в первую очередь как молекулярно-биологическое событие. То есть это прежде всего опухоль, в которой обнаружены реаранжировки, приводящие к образо-

ванию химерных генов с четко определенными генами-партнерами. Во всех остальных наблюдениях при наличии генетических изменений гена *EWSR1* или его реаранжировки с другими генами-партнерами речь идет о группе «Юинг-подобных (Ewing-like)» сарком [4–11]. В случаях опухолей, близких по морфологическим характеристикам к СЮ, но с отсутствием генетических aberrаций, речь идет о недифференцированных круглоклеточных саркомах.

Наиболее важными факторами прогноза являются: локализация первичного очага, стадия заболевания и возраст пациента. Можно выделить 3 возрастные группы: младше 10 лет — около 30 % всех больных, группа от 10 до 17 лет — наибольшее число пациентов — 40 % и группа старше 17 лет — на ее долю приходится также около 30 %. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается в старшей возрастной группе. Вторая группа неоднородна по своему составу и прогнозу, так как критичным для СЮ является возраст старше 15 лет. У детей прогноз лучше, чем у пациентов в возрасте 15 лет и старше [12–16].

Поскольку большинство пациентов с локализованным заболеванием при постановке диагноза уже имеют микрометастазы, при лечении необходим интенсивный мультимодальный подход, включа-

ющий многокомпонентную химиотерапию (ХТ), локальный контроль заболевания с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией (ЛТ).

За последние 30 лет отмечается значительное улучшение результатов лечения больных с СЮ. При использовании современных методов комплексной терапии выживаемость у пациентов с локализованной формой болезни составляет примерно 65–75 %, у больных с локализацией в области осевого скелета – 40 % [17, 18].

Примерно 25 % пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы [19]. Наиболее часто поражаются легкие, кости и костный мозг. Прогноз у пациентов с метастатическим заболеванием является неблагоприятным. При использовании современных методов лечения 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у таких больных достигает в среднем 28 %, а общая выживаемость (ОВ) – 30 % [20, 21]. Эти показатели несколько выше у пациентов с метастазами в легкие/плевру: 5-летняя БРВ составляет около 40 % [22]. Напротив, у больных с комбинированными метастазами в легкие и кости/костный мозг 5-летняя БРВ не превышает 8 % [23].

Чаще всего в мире используются 3 стратегии первичной терапии: пациентам в Северной Америке проводят комбинацию препаратов винкристин/доксорубин/циклофосфамид, чередуя с ифосфамидом и этопозидом (VAC/IE), с применением интервала сжатия, т. е. курсы проводятся каждые 2 нед, что в настоящее время стало «золотым стандартом» лечения СЮ [14]. В Европе наиболее распространенным подходом является применение курса винкристин/доксорубин/этопозид/ифосфамид (VIDE) в качестве начальной схемы лечения [24], а в странах Скандинавии и у большинства взрослых пациентов используют его упрощенный режим – винкристин/доксорубин/ифосфамид (VID) [25]. Терапия в среднем проводится до 14 циклов и позволяет достичь стойкой ремиссии у большинства пациентов. Но, несмотря на это, каждый 4-й больной рецидивирует.

Цель исследования – оценить эффективность противорецидивного лечения у больных с опухолями семейства СЮ (ОССЮ), выработать алгоритм персонализированного подхода, улучшить результаты ОВ и БРВ у детей и подростков с ОССЮ.

Материалы и методы

В наше исследование вошли пациенты с подтвержденным диагнозом СЮ, получавшие лечение с 2008 по 2019 г. Анализ катamnестических данных закрыт 19.02.2021. В исследование вошли 274 пациента в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 11,6 года. Два ребенка на момент постановки диагноза были младше 1 года.

У 156 (57 %) из 274 пациентов была локализованная стадия болезни, у 14 (5,1 %) из 274 – III стадия по классификации Enneking (местно-распространенная форма заболевания), у 99 (36,1 %) – диссеминированная стадия, у 29 (10,6 %) больных – выявлена IVb

стадия (табл. 1). Пять детей поступили с имеющимся рецидивом болезни после прохождения лечения по месту жительства. Все пациенты получали лечение по протоколам, принятым в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: до 2014 г. – по протоколу ММСЮ-99, с 2014 по 2017 г. – по схеме VDC/IE, с 2017 г. – по внутреннему протоколу СЮ-2017.

Таблица 1. Распределение пациентов с СЮ по стадиям заболевания

Table 1. Distribution of patients with ES by stages of the disease

Характеристика Characteristic	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	Относительное число пациентов, % Relative number of patients, %
Стадия на момент постановки диагноза (n = 274) Stage at the time of diagnosis (n = 274)		
II стадия Stage II	156	57
III стадия Stage III	14	5,1
IV стадия Stage IV	99	36,1

Формирование группы исследования происходило следующим образом: 12 (4,3 %) больных вышли из-под наблюдения в срок от 2 до 9 мес от начала лечения, в последующий анализ они не были включены. Таким образом, прослежены и проанализированы 262 пациента (рис. 1):

- 14 (5,3 %) детей были живы на момент последнего осмотра, но признаны инкурабельными в результате выявленного прогрессирования на фоне лечения;
- 64 (24,4 %) ребенка умерли от основного заболевания;
- 3 (1,1 %) пациента умерли от осложнений ХТ;
- 17 (6,5 %) детей живы на момент последнего контакта, но с признаками болезни, из них 9 пациентов продолжают противорецидивное лечение в настоящее время;
- 164 (62,6 %) ребенка живы без признаков болезни;
- у 48 (18,3 %) пациентов выявлен рецидив заболевания – группа исследования;
- у 58 (22,1 %) – прогрессирование заболевания на фоне лечения;
- у 4 детей выявлена вторая опухоль (радиоиндуцированная саркома (n = 2), острый миелобластный лейкоз (n = 2)), что составило 1,5 %, из них только 1 пациент закончил специальное лечение второй опухоли (острый миелоидный лейкоз) и жив без признаков болезни.

В зависимости от стадии заболевания все пациенты с рецидивами СЮ были разделены на 2 группы по инициальной стадии: 21/48 имели IV стадию заболевания, что составило 43,7 % общего числа больных (стадия IVa – 16/48), и 22/48 – II стадию, что соответственно равняется 45,8 % (см. табл. 1). Один пациент вошел в группу исследования с рецидивом заболевания после комбинированного лечения по месту жительства по протоколу ММСЮ-99. Четверым больным была выставлена III стадия.

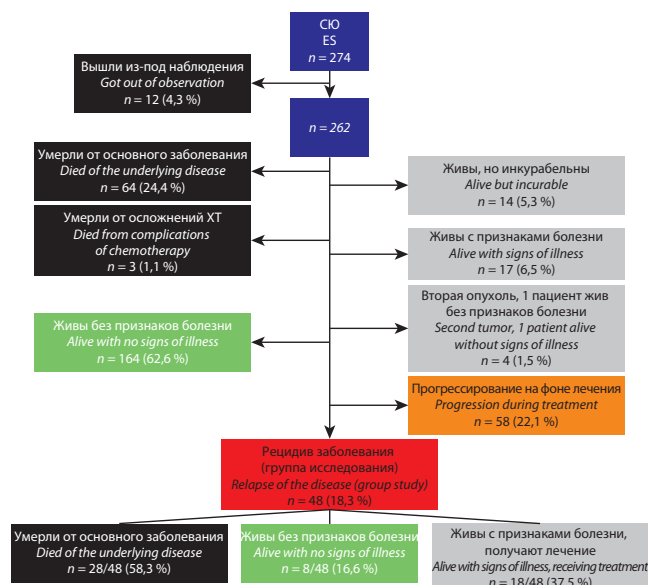


Рис. 1. Схема распределение пациентов с СЮ в исследовании

Fig. 1. Schematic of the distribution of patients with ES in the study

В 70,8 % (34/48) случаев у пациентов был выявлен изолированный рецидив (в эту группу вошли больные как с локальным рецидивом, так и с единичным метастатическим рецидивом), в 29,2 % (14/48) наблюдений — комбинированный рецидив.

В табл. 2 приведена характеристика пациентов с рецидивами СЮ в зависимости от пола, возраста и гистологического варианта опухоли. В гендерном соотношении мужской пол превалировал над женским (1:4,3), наибольшее число больных было отмечено в третьей возрастной группе (11–17 лет) — 79 % (38/48), а при анализе данных гистологического исследования, включающего обязательное проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, преобладал классический вариант СЮ (41/48) — 85,4 %.

На рис. 2 представлены данные по инициальному диагнозу и рецидиву в зависимости от возраста. В возрастной интервал от 0 до 4 лет вошли 18 детей, в возрасте от 5 до 10 лет включительно — 75 больных, в группе с 11 до 17 лет — 160 пациентов.

В исследуемой группе на момент выявления рецидива заболевания не было детей в возрасте

Таблица 2. Характеристика пациентов с рецидивами СЮ

Table 2. Characteristics of patients with recurrent ES

Характеристика Characteristic	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	Относительное число пациентов, % Relative number of patients, %
Пол (n = 48) Gender (n = 48)		
мужской male	35	73
женский female	13	17
Возраст на момент установки диагноза рецидива (n = 48), годы Age at the time of diagnosis of relapse (n = 48), years		
0–4	—	—
5–10	10	21
11–17	38	79
Гистологический вариант (n = 48) Histological variant (n = 48)		
классическая СЮ classic ES	41	85,4
внеклеточная СЮ non-skeletal ES	6	12,5
Юингоподобные опухоли Ewing-like tumors	1	2,1

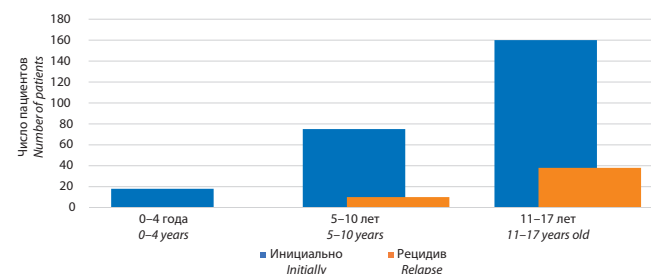


Рис. 2. Структура возрастных периодов рецидива заболевания

Fig. 2. Structure of age periods of disease recurrence

до 5 лет. Больше всего больных зарегистрировано в группе от 11 до 17 лет включительно — 38/48 пациентов, что составило 79 %. Поздний рецидив был диагностирован у 21/48 (43,75 %) пациента, а ранний — у 27, что составило 56,25 %.

В табл. 3 представлен объем рецидивов пациентов с СЮ по локализациям. Локальный рецидив заболевания без признаков метастазирования был выявлен в 7 случаях, что составило 14,6 %.

Таблица 3. Локализация рецидива у пациентов с СЮ

Table 3. Localization of relapse in patients with ES

Объем рецидива Relapse volume	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	%	Абсолютное число пациентов с изолированным рецидивом, n Absolute number of patients with isolated relapse, n	%
Легкое Lung	32	66,6	19	39,6
Кость/кости Bone/bones	14	29,2	7	14,6
Головной мозг Brain	2	4,1	1	2
Лимфатические узлы Lymph nodes	2	4,1	—	—
Местный рецидив Local relapse	13	27,1	7	14,5

Локальный рецидив (13/14) возник преимущественно у пациентов с III стадией заболевания по классификации Enneking (пациенты с полиоссальным поражением костей таза). Мы связываем это преимущественно с невозможностью проведения органосохраняющего хирургического лечения и выбором ЛТ как метода локального контроля.

Поражение только легочной ткани при рецидиве заболевания встречалось в 19/48 (39,6 %) случаях, местный рецидив без метастазирования — в 7/48 (14,5 %) наблюдениях. В целом метастатическое поражение легких встречалось в 66,6 % случаев. Поражение головного мозга и лимфатических узлов — в 4 %.

Практически все пациенты получили комбинированное и комплексное лечение по поводу рецидива СЮ (табл. 4).

Таблица 4. Объем проведенного лечения при рецидиве СЮ

Table 4. Volume of treatment performed for relapse ES

Вид лечения Treatment type	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	%
ХТ Chemotherapy	17	35,4
Хирургическое лечение Surgery	1	2,1
ХТ/операция Chemotherapy/surgery	11	23
ХТ/ЛТ Chemotherapy/radiation therapy	14	29,2
ХТ/операция/ЛТ Chemotherapy/surgery/radiation therapy	2	4
ХТ/операция/ЛТ/высокодозная ХТ (ВДХТ) Chemotherapy/surgery/radiation therapy/HDCT	1	2,1
ХТ/операция/ВДХТ Chemotherapy/surgery/HDCT	1	2,1
ХТ/ВДХТ Chemotherapy/HDCT	1	2,1

Только противорецидивная ХТ проведена в 35,4 % случаев, хирургическое лечение (атипичная резекция легкого) выполнена 1 пациенту, дальнейшее лечение не проводилось.

Противорецидивная ХТ и хирургическое лечение были проведены в 23 % случаев. ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве опции противорецидивного лечения выполнена в 3 случаях.

Схема противорецидивного лечения была выбрана в зависимости от срока развития рецидива заболевания. При поздних рецидивах использовалась схема первичного лечения: альтернирующие курсы ХТ VAC и IE. При ранних рецидивах наиболее часто применялись 2 схемы лечения: винкристин/топотекан/циклофосфамид (VCT) и винкристин/иринотекан/темозоломид (VIT). Частота ответа при использовании противорецидивной схемы лечения VIT составила 60 %, а время до прогрессирования — 7,6 мес, а при

применении схемы с топотеканом частота ответа была 45 %, а время до прогрессирования — 7 мес, что коррелирует с данными мировой литературы.

Результаты

Нами была проанализирована ОВ всех пациентов с СЮ за исключением больных, вышедших из-под наблюдения (см. рис. 2), а также по 3 группам: при рецидиве заболевания ($n = 48$), при выявлении прогрессирования ($n = 58$) и у 4 больных, у которых возникла вторая опухоль (рис. 3).

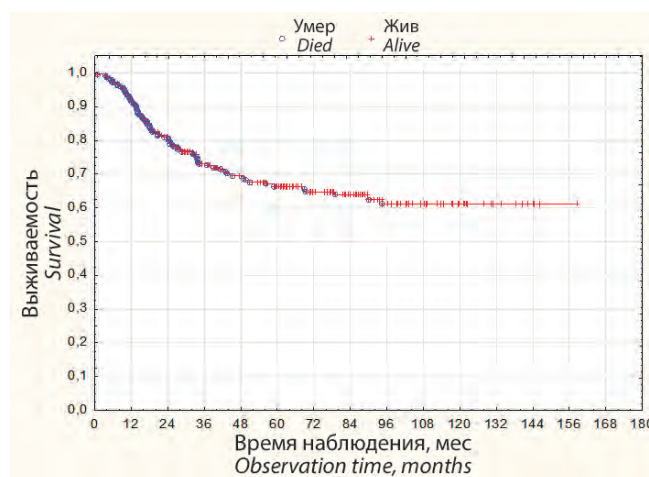


Рис. 3. ОВ пациентов с СЮ ($n = 262$) за исключением 12 больных, вышедших из-под наблюдения

Fig. 3. OS of patients with ES ($n = 262$) with the exception of 12 patients who came out of observation

ОВ больных при выявлении рецидива была достоверно ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с группой пациентов, у которых возникло прогрессирование заболевания, что связано с эффектом противорецидивной ХТ.

При анализе ОВ пациентов с СЮ следует отметить (рис. 4, табл. 5), что 5-летняя ОВ ($n = 262$) составила $66,3 \pm 3,3$ % по сравнению с группой больных с подтвержденным рецидивом ($n = 48$) — $53 \pm 8,1$ %. Медиана в группе пациентов с рецидивом составила 39,3 мес (см. табл. 5). Время наблюдения в группе с рецидивом СЮ ($n = 48$) составило в среднем $52,2 \pm 32,3$ мес (от 12,6 до 142 мес).

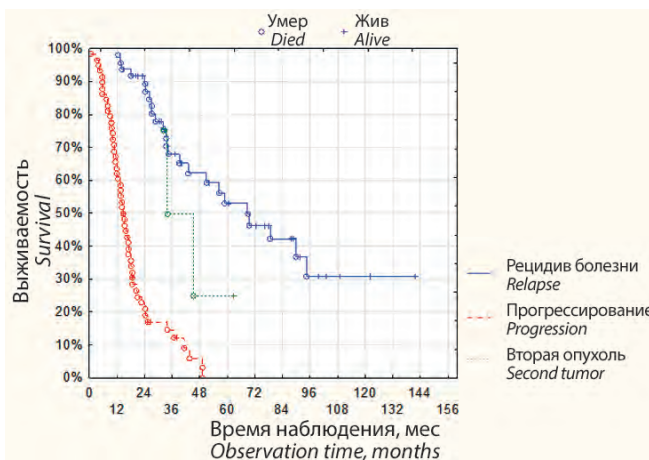


Рис. 4. ОВ пациентов с СЮ по группам

Fig. 4. OS of patients with ES by groups

Таблица 5. ОВ пациентов с СЮ

Table 5. OS of patients with ES

Показатель Indicator	ОВ, % OS, %	ОВ при рецидиве, % OS in case of relapse, %
Число пациентов, n Number of patients, n	262	48
1 год 1 year	91,6 ± 1,7	97,9 ± 2
2 года 2 year	80,5 ± 2,5	89,3 ± 4,5
5 лет 5 year	66,3 ± 3,3	53 ± 8,1
10 лет 10 year	61 ± 3,8	30,7 ± 8,9
Медиана, мес Median, months	Не достигнута Not reached	39,3
Время наблюдения, мес Observation time, months	23,6 ± 30,3 (от 3,1 до 158)	52,2 ± 32,3 (от 12,6 до 142)

Также мы проанализировали ОВ больных в зависимости от интервала возникновения рецидива заболевания (рис. 5).

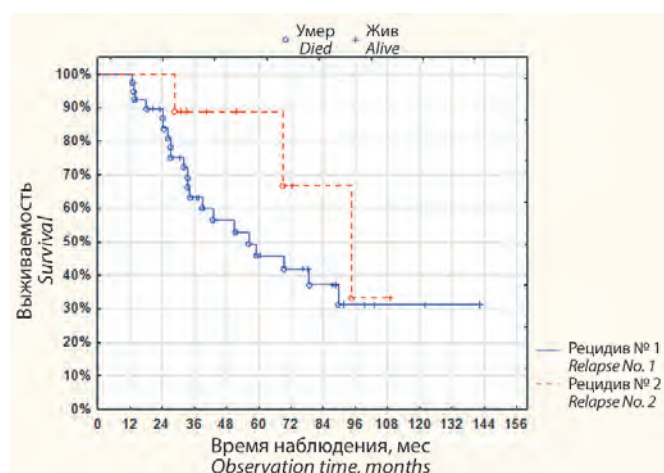


Рис. 5. ОВ пациентов при рецидиве № 1 и № 2

Fig. 5. OS of patients with relapse No. 1 and No. 2

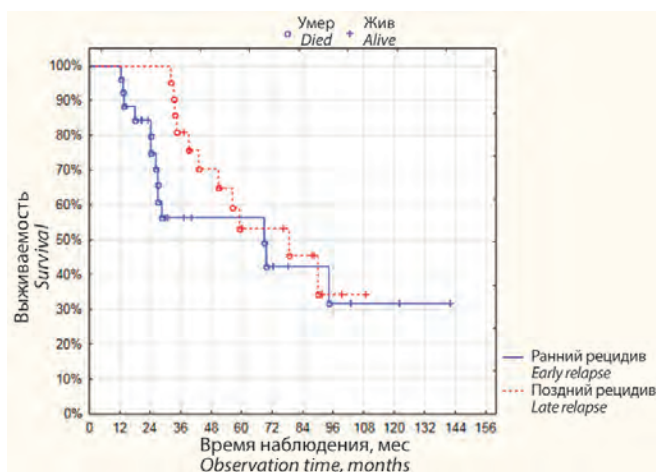
За интервал № 1 мы приняли срок от начала основного лечения до выявления первого рецидива. В группу наблюдения вошли 39 больных, из них живы 16, что составило 41 % общего числа рецидивных пациентов. Пятилетняя ОВ в этой группе составила $45,7 \pm 8,9$ %, при времени наблюдения $50,6 \pm 33,1$ мес медиана — 37,2 мес. Интервал № 2 — от даты выявления первого рецидива заболевания до выявления второго рецидива, таких больных в нашем исследовании было 9, из них живы 5, что составляет 55,6 % общего числа рецидивных пациентов. Пятилетняя ОВ в этой группе — $66,6 \pm 20,7$ %, при времени наблюдения $58,8 \pm 29,1$ мес (от 28,6 до 108 мес) медиана не была достигнута. Второй рецидив возникал достоверно реже по сравнению с первым ($p = 0,000001$) (табл. 6). В целом время возникновения первого и второго рецидивов является наиболее важным фактором прогноза у пациентов с рецидивами СЮ.

Таблица 6. ОВ пациентов при рецидивах № 1 и № 2

Table 6. OS of patients with relapses No. 1 and No. 2

Показатель Indicator	ОВ при рецидиве № 1, % OS in relapse No. 1, %	ОВ при рецидиве № 2, % OS in relapse No. 2, %
Число пациентов, n Number of patients, n	39	9
1 год 1 year	97,4 ± 2,5	88,8 ± 10,4
2 года 2 year	86,7 ± 5,5	88,8 ± 10,4
5 лет 5 year	45,7 ± 8,9	66,6 ± 20,7
10 лет 10 year	31 ± 9,4	33,3 ± 25,7
Медиана, мес Median, months	37,2	Не достигнута Not reached
Время наблюдения, мес Observation time, months	50,6 ± 33,1 (от 12,6 до 142)	58,8 ± 29,1 (от 28,6 до 108)

Также мы проанализировали данные выживаемости от срока возникновения рецидива. При ранних рецидивах ($n = 27$) медиана составила 16 мес, а средний срок развития рецидива — $16,2 \pm 3,4$ мес (минимально — 11,3 мес, максимально — 21,4 мес). При поздних рецидивах ($n = 21$) медиана была 34,6 мес, а средний срок развития рецидива — $39 \pm 14,3$ мес (минимально — 24 мес, максимально — 70 мес) (рис. 6).

Рис. 6. ОВ пациентов при ранних и поздних рецидивах, $n = 48$ Fig. 6. OS of patients with early and late relapses, $n = 48$

Показатели ОВ (при ранних рецидивах 5-летняя ОВ — 56 %, при поздних — 52 %) достоверно не отличались, однако медиана при ранних рецидивах (16 мес) была достоверно ниже, чем при поздних (34,6 мес). Стоит отметить, что разница между ранними и поздними рецидивами приближается к достоверности ($p = 0,06$).

Обсуждение

По данным мировой литературы, в 30–40 % случаев возникает рецидив заболевания. Более 70 % рецидивов происходят в течение 2 лет от момента

постановки диагноза, эти рецидивы обозначаются как «ранние», выживаемость в этой группе составляет 7–13 %. Поздний рецидив возникает спустя 24 мес от постановки диагноза, выживаемость – 30–50 % [26–32]. В нашем исследовании рецидив заболевания возник примерно в 20 % случаев, с преобладанием ранних рецидивов над поздними. Возможно, это связано с исходной терапией: у всех больных с метастазами в легких при первичном лечении было проведено крупнопольное облучение легких, что повлияло на более длительный безрецидивный интервал. По данным Children's Oncology Group (COG), среднее время рецидива у пациентов с локализованными стадиями заболевания составляет 1,4 года, с метастатическими – 1 год [26]. В нашем исследовании медиана при поздних рецидивах была 34,6 мес, при ранних – 16 мес, что соответствует данным мировой литературы. Примерно в 2/3 случаев рецидив возникает в отдаленных местах, такой тип рецидивирования особенно часто встречается у больных, изначально имеющих метастазы. Напротив, изолированный местный рецидив в 1/5 наблюдений возникает у пациентов с локализованной формой заболевания [33].

Интересно, что у половины пациентов рецидив заболевания был выявлен при плановом обследовании, протекал бессимптомно и был «случайной находкой». Другие 50 % больных предъявляли такие жалобы, как боль и отек, что коррелирует с данными большинства исследований [26]. Регулярное диспансерное наблюдение позволило в большинстве случаев выявить рецидив заболевания на максимально раннем сроке, с минимальным распространением опухолевого процесса.

В литературе единственным наиболее важным прогностическим фактором является безрецидивный интервал. Медиана выживаемости у пациентов с ранними рецидивами не превышает 3 мес, при безрецидивном интервале от 12 до 24 мес этот показатель составляет 8 мес, а у пациентов с поздними рецидивами – 24 мес [26, 27]. Наше исследование показало, что время возникновения как первого, так и второго рецидивов является одним из единственных важных прогностических факторов. Причем второй рецидив возникал достоверно реже, что говорит об эффективности выбранной тактики противорецидивного лечения (комплексное лечение, сочетающее адекватную мультиагентную полихимиотерапию (ПХТ), хирургию, ЛТ и по показаниям ВДХТ с ауто-ТГСК).

Вторым по значимости прогностическим фактором служит характер рецидива. Наше исследование показало, что пациенты с комбинированным рецидивом (локальным и метастатическим) имеют худший прогноз по сравнению с больными с изолированным местным рецидивом, что также отмечено в мировой практике [26, 27]. Одним из дополнительных прогностических факторов является инициальный уровень лактатдегидрогеназы и общесоматический статус пациента на момент выявления рецидива [30]. Также

в серии исследований было показано, что молодой возраст связан с более благоприятным прогнозом по сравнению с пациентами пожилого возраста [31, 34]. Анализ и стратификация риска с использованием факторов прогноза, таких как безрецидивный интервал и характер (локализация) рецидива, являются наиболее важными критериями в выборе противорецидивной терапии. Еще одним обстоятельством, которое необходимо учитывать при выборе схемы противорецидивного лечения, служит объем предшествующей терапии.

В настоящее время не разработано стандартов лечения при возникновении рецидивов СЮ. К сожалению, варианты ХТ при рецидиве заболевания ограничены в связи с объемом предшествующего лечения. Что касается общепринятых подходов, то при поздних рецидивах при отсутствии противопоказаний к лечению и удовлетворительном соматическом статусе пациента наиболее часто используется первичная схема лечения (VDC/IE). При ранних рецидивах наиболее часто используются платиносодержащие схемы лечения (CCE/ICE) [35–39]. Частота ответа с использованием схемы ICE составляет 51 %, а одно- и 2-летняя ОВ – 49 % и 28 % соответственно [36]. Среди нефосфамидсодержащих схем лечения наиболее часто используется комбинация доцетаксела с гемцитабином – частота ответа в этой группе составляет 29 %, а средняя продолжительность ответа – 4,8 мес [35]. В исследовании, проведенном у 54 пациентов с рецидивом СЮ с использованием схемы топотекан/циклофосфамид, частота ответа составила 44 %, а 2-летняя ОВ – 26 % [35]. Наибольшую эффективность показала схема иринотекан/темозоломид, частота ответа при использовании которой составила 63 %, а время до прогрессирования – 8 мес [39]. Исследование с пациентами, получавшими режим VIT, показало, что частота ответа увеличивается до 68 %, а у 22,7 % пациентов время до прогрессирования составило 10,3 мес [38]. В нашем исследовании у больных с ранними рецидивами преимущественно использовались 2 схемы лечения, на основе ингибиторов топоизомеразы I и II типа (VIT и VCT). Частота ответа при использовании противорецидивной схемы лечения VIT составила 60 %, а время до прогрессирования – 7,6 мес, а при применении схемы VCT – 45 %, время до прогрессирования – 7 мес, что соответствует данным мировой литературы. В другом ретроспективном исследовании, проведенном на 107 пациентах с рецидивами СЮ с применением этопозида и цисплатина или этопозида и карбоплатина, было выявлено, что время до прогрессирования составило 6,5 и 14 мес соответственно, при 5-летней ОВ 20 % и 24,5 % соответственно (табл. 7) [40]. Стоит отметить, что, по данным приведенных исследований и данным нашего исследования, наименьшая миелотоксичность отмечается при использовании схемы VIT. В совокупности они указывают на необходимость дальнейшего улучшения результатов лечения у пациентов с СЮ.

Таблица 7. Стандартные схемы ХТ при рецидивах СЮ

Table 7. Standard chemotherapy regimens for relapses ES

Схема лечения <i>Treatment regimen</i>	Количество опублико- ванных исследований <i>Number of published studies</i>	Число паци- ентов, n <i>Number of patients, n</i>	Совокупный процент ответа <i>Cumulative response rate</i>	Основная токсичность <i>Major toxicity</i>
Циклофосфамид/топотекан <i>Cyclophosphamide/topotecan</i>	3 [37, 41, 42]	79	32	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>
Гемцитабин/доцетаксел <i>Gemcitabine/docetaxel</i>	3 [43–45]	24	29	Миелосупрессия, нейротоксичность <i>Myelosuppression, neurotoxicity</i>
Высокодозный ифосфамид <i>High-dose ifosfamide</i>	1 [46]	35	34	Миелосупрессия, нейротоксичность, почечная недостаточность, гематурия <i>Myelosuppression, neurotoxicity, renal failure, hematuria</i>
Темозоломид/ириротекан <i>Temozolomide/irinotecan</i>	7 [34, 47–51]	166	47	Диарея <i>Diarrhea</i>
Этопозид в сочетании с карбоплатином или цисплатином <i>Etoposide in combination with carboplatin or cisplatin</i>	1 [40]	107	29	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>
Метрономный прием этопозид <i>Metronomic administration of etoposide</i>	1 [52]	58	19	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>

По данным мировой литературы, схема ириноте- кан/темозоломид была изучена лучше всего. Частота ответа при ее применении в среднем составляет 47 (28–65) %, по данным разных авторов. В нашем исследовании этот показатель равнялся 60 %. Несмотря на то, что иринотекан действует на топоизомеразу, это не исключает последующего применения схем с топотеканом, так как при неэффективности первой схемы возможен ответ при использовании второй комбинации.

Основываясь на наших наблюдениях и данных мировой литературы, можно сделать вывод о том, что исход при многих химиочувствительных злокачественных новообразованиях зачастую зависит от дозы и интенсивности применяемой ХТ. Наибольший терапевтический эффект наблюдался при использовании ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, но этот вид лечения сопряжен с увеличением токсичности. Доклинические исследования подтвердили линейную логарифмическую зависимость между дозой ХТ и цитотоксичностью опухоли. Увеличение дозы в 3–10 раз, особенно для алкилирующих агентов, может привести к многократному увеличению гибели опухолевых клеток. Миелосупрессия является одним из основных побочных эффектов. Ауто-ТГСК помогает уменьшить токсическое влияние и может способствовать увеличению дозы ВДХТ.

Посредством системного поиска литературы мы определили несколько ретроспективных исследований (табл. 8), в которых проводилась ВДХТ с последующей трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток (ПСК) у пациентов с рецидивами заболевания. В среднем 5-летние показатели выживаемости составляют от 20 до 40 %, по данным разных авторов, что показывает необходимость использования ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с рецидивами СЮ.

Приблизительно у 15–20 % пациентов с изолированным местным рецидивом дальнейшие меры

локального контроля с хирургическим вмешательством или ЛТ могут улучшить результаты выживаемости и способствовать длительной ремиссии [29]. В нашем исследовании локальный контроль (хирургия/ЛТ) были проведены в 62,5 % случаев (30/48 пациентов). При наличии полиоссального поражения локальный контроль проводился на все имеющиеся метастатические очаги. При наличии метастатического поражения в легких не стоит пренебрегать ЛТ в программе лечения. Крупнопольное облучение всего легкого в суммарной дозе 15–18 Гр может помочь достичь длительной ремиссии. Согласно ретроспективному обзору, у 136 пациентов с СЮ с легочным рецидивом 88 (65 %) смогли достичь второй ремиссии после комбинированного лечения (ХТ и хирургическое вмешательство) [52]. Еще одно нерандомизированное исследование, изучающее роль крупнопольного облучения легких как метода локального контроля легочных метастазов, проведенное на 44 пациентах, показало тенденцию к улучшению 3-летней выживаемости без прогрессирования — 37 % против 21 %, но эти данные не были статистически достоверными ($p = 0,18$) [52]. Тем не менее крупнопольное облучение легких обычно хорошо переносится и часто используется у пациентов, которые могут достичь второй ремиссии. Достижение полной регрессии метастазов в легких на фоне противорецидивной ХТ не исключало проведения крупнопольного облучения в дозе 15–18 Гр. Одному пациенту, получавшему при первичном лечении крупнопольное облучение легких в связи с наличием метастатического поражения, при возникновении рецидива была проведена атипичная резекция легкого без повторного облучения. В программе лечения у него также было выполнение ВДХТ с ауто-ТГСК. Пациент жив, без признаков болезни. К сожалению, наиболее часто локальный контроль проводится пациентам с локальным рецидивом или олигометастатическим заболеванием. Этот подход обычно не применим для больных с множественными

Таблица 8. Исследования по применению ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах СЮ

Table 8. Studies on the use of HDCT with auto-HSCT in relapses of ES

Исследование Study	Медиана, годы Median, years	Число па- циентов, n Number of patients, n	Стадия заболевания (число пациентов) Disease stage (number of patients)	Характер рецидива (чис- ло пациентов) Relapse pattern (number of patients)	BCB EFS	OB OS
M. Rasper et al., 2014, registry study [53]	Нет данных No data	239	Локализованная (42) Localized (42) Метастатическая (197) Metastatic (197)	Локальный (42) Local (42) Метастатический (142) Metastatic (142) Комбинированный (30) Combined (30)	2-летняя — 44–47 % 2-year — 44–47 % 5-летняя — 20–24 % 5-year — 20–24 %	2-летняя — 53–66 % 2-year — 53–66 % 5-летняя — 40–42 % 5-year — 40–42 %
A. McTiernan et al., 2006, retrospective study [54]	19	33	Локализованная (22) Localized (22) Метастатическая (11) Metastatic (11)	Локальный (11) Local (11) Метастатический (18) Metastatic (18) Комбинированный (4) Combined (4)	2-летняя — 42,5 % 2-year — 42.5 % 5-летняя — 38,5 % 5-year — 38.5 %	2-летняя — 50,7 % 2-year — 50.7 % 5-летняя — 42,8 % 5-year — 42.8 %
L.M. Barker et al., 2005, retrospective study [55]	13,5	55	Локализованная (30) Localized (30) Метастатическая (25) Metastatic (25)	Локальный (6) Local (6) Метастатический (39) Metastatic (39) Комбинированный (10) Combined (10)	5-летняя — 61 % 5-year — 61 %	5-летняя — 77 % 5-year — 77 %
S. Ferrari et al., 2015, retrospective study [31]	Нет данных No data	107	Нет данных No data	Локальный (11) Local (11) Метастатический (96) Metastatic (96)	Не указан Not specified	5-летняя — 50 % 5-year — 50 %
E. Palmerini et al., 2009, retrospective study [56]	17	72	Нет данных No data	Локальный (11) Local (11)	Не указан Not specified	3-летняя — 33 % 3-year — 33 %
A.G. Shankar et al., 2003, retrospective study [30]	14	64	Локализованная (64) Localized (64)	Локальный (11) Local (11)	Медиана — 16 мес Median — 16 months	Медиана — 49 мес Median — 49 months
G. Bacci et al., 2003, retrospective study [57]	18	195	Нет данных No data	Локальный (57) Local (57) Метастатический (138) Metastatic (138)	5-летняя — 21,2 % 5-year — 21.2 %	Медиана — 27,1 мес Median — 27.1 months

ми метастазами. Для них локальный контроль для отдельных метастазов зачастую носит паллиативный характер.

Как уже говорилось ранее, не установлено как такового превосходства одного режима противорецидивной терапии над другим, а стандарты противорецидивного лечения СЮ отсутствуют. В настоящее время консорциумом Euro-Ewing проводится анализ rEESur, предназначенный для решения этой проблемы при помощи многоцентрового рандомизированного исследования, в котором пациенты в возрасте от 2 до 50 лет с рецидивом СЮ могут получить одну из 4 схем терапии: циклофосфамид/топотекан [37, 41, 42], гемцитабин/доцетаксел [43–45], высокодозный ифосфамид, темозоломид/иринотекан [47–51]. Дизайн исследования включает последовательное исключение схем, дающих низкий уровень объективного ответа, что является основной конечной точкой II фазы исследования. Так, после доказанной минимальной эффективности из исследования была исключена схема гемцитабин/доцетаксел. Согласно данным 2 промежуточных анализов, опубликованных ASCO в 2020 г., где сравнивалась эффективность иринотекана/темозоломида с топотеканом и высокодозным ифосфамидом, схема VIT показала меньшую эффективность, уступая двум другим [58], однако при анализе нашего исследования, эффективность этой

комбинации была выше, а гематологическая токсичность ниже, чем при применении других схем противорецидивной ПХТ.

Оптимальное количество курсов противорецидивной терапии также не установлено, частично оно зависит от ответа и переносимости проводимой терапии. В большинстве случаев назначается 6–8 циклов при наличии ответа на терапию. Такой вариант предполагает и исследование rEESur, в котором пациентам проводят 6 запланированных курсов терапии. Однако, как правило, продолжительность лечения в большинстве случаев необходимо подбирать индивидуально.

В 2020 г. в нашем Центре стартовал научно-исследовательский протокол противорецидивного лечения RESTART, в котором все пациенты с рецидивами СЮ разделены на 3 группы. В группах с наиболее неблагоприятным прогнозом в программе лечения наряду с применением стандартной ХТ и локального контроля предусмотрено проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. Данный подход не случаен: мы попытались максимально интенсифицировать терапию в группах с наиболее неблагоприятным прогнозом и наихудшими результатами лечения. В большинстве исследовательских групп данный метод терапии применяется в группах с более благоприятным прогнозом (локализованные формы заболевания), где возможно достичь стойкой ремиссии при использовании стандартной ХТ.

Первая группа — поздних рецидивов, на этапе индукции всем пациентам проводится 6 курсов ПХТ по схеме VDC/IE в альтернирующем режиме, максимально интенсифицированных уменьшением интервала между курсами, который составляет 2 нед. Длительность индукции — 12 нед. Локальный контроль с 13-й по 15-ю недели. При невозможности выполнения операции проводится дистанционная ЛТ на область опухолевого поражения. ЛТ на метастатические очаги в легких выполняется после 6-го курса ПХТ либо по окончании программной ХТ. Хирургический этап лечения (при возможности его выполнения) проводится после 6-го курса ХТ.

После хирургического этапа лечения проводится гистологическое исследование с определением степени лечебного патоморфоза. При неудовлетворительном гистологическом ответе (III, II, I степени лечебного патоморфоза по Nuvos) выполняется дополнительная интенсификация локального контроля применением ЛТ. На этапе консолидации в группе поздних рецидивов проводится 8 курсов ПХТ в альтернирующем режиме с 3-недельным интервалом.

В группе ранних рецидивов на этапе индукции проводится 5–6 курсов ПХТ препаратами 2-й линии по схеме VIT с 3-недельными интервалами между ними. Контрольное обследование выполняется после 2-го и 5-го курсов противорецидивной ПХТ. При положительном ответе или стабилизации процесса после 2-го курса ПХТ проводится аферез ПСК. Этап локального контроля проводится после 5–6-го курсов ХТ. В приоритете хирургический метод лечения. При невозможности выполнения радикальной операции проводится ЛТ. Оптимальными сроками ее начала являются 14–15-я недели противорецидивного лечения. При наличии мультифокального метастазирования метастатические очаги облучаются после проведения ВДХТ. На этапе консолидации выполняется ВДХТ с аутологичной трансплантацией ПСК. При восстановлении функции трансплантата проводится 6 курсов поддерживающей терапии по схеме винорелбин/циклофосфамид.

В группе поздних рецидивов с полиоссальным метастатическим поражением индукция проводится по схеме VDC/IE в альтернирующем режиме с 3-недельными интервалами. При положительном

ответе либо при стабилизации процесса после 2-го курса выполняется аферез ПСК. При невозможности радикальной операции проводится ЛТ. При наличии мультифокального метастазирования метастатические очаги необходимо облучать после ВДХТ. На этапе консолидации проводится ВДХТ с аутологичной трансплантацией ПСК. При восстановлении функции трансплантата — 6 курсов поддерживающей терапии по схеме винорелбин/циклофосфамид.

В отличие от привычного режима кондиционирования бусульфана/мелфалана мы используем режим треоосульфана/мелфалана. Стоит отметить, что как при кондиционировании пониженной интенсивности, так и при кондиционировании высокой интенсивности с последующей аллогенной ТГСК, для СЮ никакой разницы в результатах не обнаружено [59]. Поэтому мы ожидаем меньшей токсичности от проводимой терапии, но достаточной эффективности в попытке достичь длительной ремиссии.

Заключение

Анализируя данные мировой литературы, можно сделать вывод о том, что исход для пациентов с рецидивами СЮ остается неблагоприятным, а стандартный подход к их лечению еще не установлен. Стандартная ХТ 1-й и 2-й линий может быть эффективной у большинства пациентов с точки зрения уменьшения симптомов и увеличения времени до дальнейшего прогрессирования. Проводимые исследования позволяют определить наиболее эффективные схемы противорецидивного лечения. А знание прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных, может помочь в принятии решений о дальнейшей терапии. Применение комплексного подхода в лечении — мультиагентная ХТ, хирургия, ЛТ и по показаниям ВДХТ с последующей ауто-ТГСК — позволяет достичь стойкой ремиссии, что подтверждено данными литературы и проведенным нами анализом. Участие в клинических исследованиях позволит лучше понять, какие методы лечения могут быть полезными в будущем. В этом отношении тесное сотрудничество между педиатрическими и взрослыми онкологическими центрами, а также участие в международных кооперациях будет способствовать продвижению вперед в борьбе с этим редким заболеванием подросткового и молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Vita V., Hellmann S., Rosenberg S. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2001. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
- Windfuhr J.P. Primitive neuroectodermal tumor of the head and neck: incidence, diagnosis, and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(7):533–43. doi: 10.1177/000348940411300705.
- De Alava E., Gerald W.L. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000;18:204–13. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.204.
- Pierron G., Tirode F., Lucchesi C., Reynaud S., Ballet S., Cohen-Gogo S., Perrin V., Coindre J.M., Delattre O. A new subtype of bone sarcoma defined by *BCOR-CCNB3* gene fusion. *Nat Genet* 2012;44(4):461–6. doi: 10.1038/ng.1107.
- Puls F., Niblett A., Marland G., Gaston C.L., Douis H., Mangham D.C., Sumathi V.P., Kindblom L.G. *BCOR-CCNB3* (Ewing-like) sarcoma: a clinicopathologic analysis of 10 cases, in comparison with conventional Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014;38(10):1307–18. doi: 10.1097/PAS.0000000000000223.
- Peters T.L., Kumar V., Polikephad S., Lin F.Y., Sarabia S.F., Liang Y., Wang W.L., Lazar A.J., Doddapaneni H., Chao H., Muzny D.M., Wheeler D.A., Okcu M.F., Plon S.E., Hicks M.J., L. Pez-Terrada D., Parsons D.W., Roy A. *BCOR-CCNB3* fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. *Mod Pathol* 2015;28(4):575–86. doi: 10.1038/modpathol.2014.139.
- Sugita S., Arai Y., Tonooka A., Hama N., Totoki Y., Fujii T., Aoyama T., Asanuma H., Tsukahara T., Kaya M., Shibata T., Hasegawa T. A novel *CIC-FOXO4* gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014;38(11):1571–6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000286.
- Machado I., Navarro S., Llombart-Bosch A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and *BCOR*-rearranged-sarcomas). A systematic review. *Histol Histopathol* 2016;31(11):1169–81. doi: 10.14670/HH-11-792.
- Yoshida A., Goto K., Kodaira M., Kobayashi E., Kawamoto H., Mori T., Yoshimoto S., Endo O., Kodama N., Kushima R., Hiraoka N., Motoi T., Kawai A. *CIC*-rearranged Sarcomas: A Study of 20 Cases and Comparisons With Ewing Sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(3):313–23. doi: 10.1097/PAS.0000000000000570.
- Machado I., Navarro L., Pellin A., Navarro S., Agaimy A., Tardío J.C., Karseladze A., Petrov S., Scotlandi K., Picci P., Llombart-Bosch A. Defining Ewing and Ewing-like small round cell tumors (SRCT): The need for molecular techniques in their categorization and differential diagnosis. A study of 200 cases. *Ann Diagn Pathol* 2016;22:25–32. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.03.002.
- Italiano A., Sung Y.S., Zhang L., Singer S., Maki R.G., Coindre J.M., Antonescu C.R. High prevalence of *CIC* fusion with double-homeobox (*DUX4*) transcription factors in *EWSR1*-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(3):207–18. doi: 10.1002/gcc.20945.
- Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., Gebhardt M.C., Dickman P.S., Perlman E.J., Meyers P.A., Donaldson S.S., Moore S., Rausen A.R., Vietti T.J., Miser J.S. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(6):694–701. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
- Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavey P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R.C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Carola A.S.A., Sailer S., Marcus K., Dickman P., Grier H.E. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2536–41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
- Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E., Marcus K., Sailer S., Healey J.H., Dormans J.P., Weiss A.R. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
- Pieper S., Ranft A., Braun-Munzinger G., Jürgens H., Paulussen M., Dirksen U. Ewing's tumors over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-EWING 99. *Onkologie* 2008;31(12):657–63. doi: 10.1159/000165361.
- Wong T., Goldsby R.E., Wustrack R., Xibiao Y., Zhongcheng H., Huang C. Clinical features and outcomes of infants with Ewing sarcoma under 12 months of age. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):1947–51. doi: 10.1002/pbc.25635.
- Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. *CA Cancer J Clin* 1972;22(2):95–8. doi: 10.3322/canjclin.22.2.95.
- Jenkin R.D. Ewing's sarcoma a study of treatment methods. *Clin Radiol* 1966;17:97–106. doi: 10.1016/s0009-9260(66)80064-8.
- Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(6):425–30. doi: 10.1097/MPH.0b013e31816e22f3.
- Miser J.S., Goldsby R.E., Goldsby R.E., Chen Z., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., Gebhardt M.C., Dickman P.S., Perlman E.J., Meyers P.A., Donaldson S.S., Moore S.G., Rausen A.R., Vietti T.J., Grier H.E. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy – a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7):894–900. doi: 10.1002/pbc.21233.
- Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., van den Berg H., Dirksen U., Hjorth L., Michon J., Lewis I., Craft A., Jürgens H. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3284–91. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
- Paulussen M., Ahrens S., Craft A.W., Dunst J., Fröhlich B., Jabar S., Rube C., Winkelmann W., Wissing S., Zoubek A., Jürgens H. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16(9):3044–52. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3044.
- Paulussen M., Ahrens S., Burdach S., Craft A., Dockhorn-Dworniczak B., Dunst J., Fröhlich B., Winkelmann W., Zoubek A., Jürgens H. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann Oncol* 1998;9(3):275–81. doi: 10.1023/a:1008208511815.
- Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., Michon J., Zoubek A., Juergens H., Craft A. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-EWING 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(1):22–9. doi: 10.1002/pbc.20820.
- Wagner M.J., Ravi V., Livingston J.A., Conley A.P., Araujo D., Somaiah N., Zarzour M.A., Ratan R., Wang W.-L., Patel S.R., Lazar A., Ludwig J.A., Benjamin R.S. Vincristine, ifosfamide, and doxorubicin for initial treatment of Ewing sarcoma in adults. *Oncologist* 2017;22(10):1271–7. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0464.
- Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N., Chen Z., Krailo M., Miser J., Brown K., Tarbell N., Bernstein M.L., Granowetter L., Gebhardt M., Grier H.E.; Children's Oncology Group. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):334–8. doi: 10.1002/pbc.21618.
- Stahl M., Ranft A., Paulussen M., Bölling T., Vieth V., Bielack S., Görtitz I., Braun-Munzinger G., Harges J., Jürgens H., Dirksen U. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(4):549–53. doi: 10.1002/pbc.23040.
- Bacci G., Longhi A., Ferrari S., Mercuri M., Barbieri E., Bertoni F., Bacchini P., Picci P. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):974–9. doi: 10.1016/j.ejso.2006.01.023.
- Rodriguez-Galindo C., Billups C.A., Kun L.E., Rao B.N., Pratt C.B., Merchant T.E., Santana V.M., Pappo A.S. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience, 1979–1999. *Cancer* 2002;94(2):561–9. doi: 10.1002/cncr.10192.
- Shankar A.G., Ashley S., Craft A.W., Pinkerton C.R. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(3):141–7. doi: 10.1002/mpo.10248.

31. Ferrari S., Luksch R., Hall K.S., Fagioli F., Prete A., Tamburini A., Tienghi A., DiGirolamo S., Paioli A., Abate M.E., Podda M., Cammelli S., Eriksson M., del Prever A.B. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(6):994–9. doi: 10.1002/pbc.25388.
32. Heinemann M., Ranft A., Langer T., Jürgens H., Kreyer J., Vieth V., Schäfers M., Weckesser M., Simon T., Hassenpflug W., Corbacioglu S., Bielack S., Mayer-Steinacker R., Kühne T., van den Berg H., Gelderblom H., Bauer S., Stegger L., Dirksen U. Recurrence of Ewing sarcoma: is detection by imaging follow-up protocol associated with survival advantage? *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(7):e27011. doi: 10.1002/pbc.27011.
33. Wasilewski-Masker K., Liu Q., Yasui Y., Leisenring W., Meacham L.R., Hammond S., Meadows A.T., Robison L.L., Mertens A.C. Late recurrence in pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(24):1709–20. doi: 10.1093/jnci/djp417.
34. Palmerini E., Jones R.L., Setola E., Picci P., Marchesi E., Luksch R., Grignani G., Cesari M., Longhi A., Abate M.E., Paioli A., Szucs Z., D'ambrosio L., Scotlandi K., Fagioli F., Asaftei S., Ferrari S. Irinotecan and temozolomide in recurrent Ewing sarcoma: an analysis in 51 adult and pediatric patients. *Acta Oncol* 2018;57(7):958–64. doi: 10.1080/0284186X.2018.1449250.
35. Navid F., Willert J.R., McCarville M.B., Furman W., Watkins A., Roberts W., Daw N.C. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113(2):419–25. doi: 10.1002/cncr.23586.
36. Van Winkle P., Angiolillo A., Krailo M., Cheung Y.-K., Anderson B., Davenport V., Reaman G. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(4):338–47. doi: 10.1002/pbc.20227.
37. Hunold A., Weddeling N., Paulussen M. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):795–800. doi: 10.1002/pbc.20719.
38. Raciborska A., Biliska K., Drabko K., Chaber R., Pogorzala M., Wyrobek E., Polczyńska K. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1621–5. doi: 10.1002/pbc.24621.
39. Casey D.A., Wexler L.H., Merchant M.S., Chou A.J., Merola P.R., Price A.P., Meyers P.A. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(6):1029–34. doi: 10.1002/pbc.22206.
40. van Maldegem A.M., Benson C., Rutkowski P., Blay J.-Y., van den Berg H., Placzke J., Rasper M., Judson I., Juergens H., Dirksen U., Gelderblom H. Etoposide and carbo or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):40–4. doi: 10.1002/pbc.25230.
41. Saylor R.L., Stine K.C., Sullivan J., Kepner J.L., Wall D.A., Bernstein M.L., Harris M.B., Hayashi R., Vietti T.J. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3463–9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.15.3463.
42. Farhat R., Raad R., Khoury N.J., Feghaly J., Eid T., Muwakkit S., Abboud M., El-Solh H., Saab R. Cyclophosphamide and topotecan as first-line salvage therapy in patients with relapsed ewing sarcoma at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(5):356–60. doi: 10.1097/MPH.0b013e318270a343.
43. Fox E., Patel S., Wathen J.K., Schuetz S., Chawla S., Harmon D., Reinke D., Chugh R., Benjamin R.S., Helman L.J. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012;17(3):321. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0265.
44. Mora J., Cruz C.O., Parareda A., de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(10):723–9. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b2598c.
45. Tanaka K., Joyama S., Chuman H., Hiraga H., Morioka H., Yoshikawa H., Takahashi M., Kubo T., Hatano H., Kaya M., Toguchida J., Nagano A., Tsumura H., Iwamoto Y. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):306. doi: 10.1186/s12957-016-1059-2.
46. Ferrari S., del Prever A.B., Palmerini E., Staals E., Berta M., Balladelli A., Picci P., Fagioli F., Bacci G., Vanel D. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):581–4. doi: 10.1002/pbc.21917.
47. Wagner L.M., McAllister N., Goldsby R.E., Rausen A.R., McNall-Knapp R.Y., McCarville M.B., Albritton K. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):132–9. doi: 10.1002/pbc.20697.
48. Anderson P., Kopp L., Anderson N., Cornelius K., Herzog C., Hughes D., Huh W. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(11):1703–15. doi: 10.1517/13543784.17.11.1703.
49. Raciborska A., Drabko K., Chaber R., Pogorzala M., Wyrobek E., Polczyńska K., Rogowska E., Rodriguez-Galindo C., Wozniak W. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1621–5. doi: 10.1002/pbc.24621.
50. Kurucu N., Sari N., Ilhan I.E. Irinotecan and temozolomide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(1):50–9. doi: 10.3109/08880018.2014.954070.
51. Bau S.B., Kebudi R., Gorgun O., Zulfikar B., Darendeliler E., Cakir F.B. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: a single center experience. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(6):1343–8. doi: 10.1177/1078155218790798.
52. Podda M.G., Luksch R., Puma N., Gandola L., Morosi C., Terenziani M., Ferrari A., Casanova M., Spreafico F., Meazza C., Catania S., Schiavello E., Biassoni V., Chiaravalli S., Massimino M. Oral etoposide in relapsed or refractory Ewing sarcoma: a monoinstitutional experience in children and adolescents. *Tumori* 2016;102(1):84–8. doi: 10.5301/tj.5000419.
53. Rasper M., Jabar S., Ranft A., Jürgens H., Amler S., Dirksen U. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1382–6. doi: 10.1002/pbc.25042.
54. McTiernan A., Driver D., Michelagnoli M.P., Kilby A.M., Whelan J.S. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. *Ann Oncol* 2006;17(8):1301–5. doi: 10.1093/annonc/mdl108.
55. Barker L.M., Pendergrass T.W., Sanders J.E., Hawkins D.S. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4354–62. doi: 10.1200/JCO.2005.05.105.
56. Palmerini E., Colangeli M., Nanni C., Fanti S., Marchesi E., Paioli A., Picci P., Cambioli S., Donati D., Cevolani L., De Paolis M., Gambartotti M., Ferrari S. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):215–23. doi: 10.1007/s00259-016-3509-z.
57. Bacci G., Ferrari S., Longhi A., Donati D., De Paolis M., Forni C., Versari M., Setola E., Briccoli A., Barbieri E. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol* 2003;14(11):1654–9. doi: 10.1093/annonc/mdg457.
58. McCabe M.G., Kirton L., Khan M., Fenwick N., Dirksen U., Gaspar N. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):11502. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11502.
59. Loschi S., Dufour C., Oberlin O., Goma G., Valteau-Couanet D., Gaspar N. Tandem high-dose chemotherapy strategy as first-line treatment of primary disseminated multifocal Ewing sarcomas in children, adolescents and young adults. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1083–8. doi: 10.1038/bmt.2015.118.

Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы

А.А. Яровой¹, Д.П. Володин¹, В.А. Яровая¹, Т.Л. Ушакова^{2,3}, Е.С. Котова¹, А.М. Чочаева¹, В.Г. Поляков²⁻⁴¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Денис Павлович Володин volodin.den2016@yandex.ru

Введение. Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) является одним из основных методов разрушения малых ретинобластом (РБ), при этом количество исследований в литературе, посвященных данной проблеме, невелико, и они представлены отдельными аспектами применения данного метода.**Цель исследования** — оценить эффективность ТТТ при лечении детей с РБ.**Материалы и методы.** В период с 2011 по 2020 г. методом ТТТ пролечены 177 детей (224 глаза, 1156 очагов) с РБ. Из них 99 (56 %) пациентов были мальчики, 78 (44 %) — девочки. Средний возраст на момент лечения составил 16,8 месяца (от 0 до 86 месяцев). Бинокулярная форма РБ наблюдалась у 128 (72,3 %) пациентов, монокулярная — у 49 (27,7 %). В 51 (28,8 %) случае ТТТ проведена на единственном глазу. ТТТ выполнялась на глазах, имевших РБ групп А (n = 43; 19 %), В (n = 81; 36 %), С (n = 31; 14 %), D (n = 63; 28 %), E (n = 6; 3 %). Всего методом ТТТ пролечены 1156 очагов. Постэкваториально локализовались 488 (42 %) очагов (из них 27 были расположены юкстапапиллярно, 23 — в макулярной зоне, 22 — парамакулярно). Преэваториальную локализацию (на средней и крайней периферии глазного дна) имели 668 (58 %) очагов. Количество очагов в 1 глазу варьировало от 1 до 48 (в среднем — 5). Средняя толщина опухоли составила 1,1 мм (от 0,2 до 4,5 мм), средняя протяженность — 2,2 мм (от 0,3 до 13,4 мм). ТТТ проводилась с использованием диодного лазера со следующими параметрами: длина волны — 810 нм, диаметр пятна — 1200 мкм, мощность от 200 до 800 мВт (средняя — 350 мВт), экспозиция — от 3 до 15 с при аппликационном режиме и непрерывная — при сканирующем режиме.**Результаты.** Полная регрессия опухоли после проведения ТТТ была достигнута в 92 % случаев (1064 очага). В 0,7 % (8 очагов) наблюдалась частичная регрессия опухоли со стабилизацией. Среднее количество сеансов ТТТ для достижения полной регрессии составило 1,7 (от 1 до 10). Полная регрессия опухоли после 1 сеанса ТТТ наблюдалась в 54 % случаев (622 очага), после 2 сеансов — в 11 % (132 очага), после 3 сеансов — в 7 % (85 очагов), после 4 сеансов и более — в 19 % (225 очагов). В 7 % наблюдений (82 очага) в связи с прогрессией опухоли потребовалось применение других методов лечения (брахитерапия, криодеструкция, стереотаксическая радиохirurgия). Были сохранены 209 (93 %) глаз. В связи с продолженным ростом опухоли, тотальной отслойкой сетчатки, гемофтальмом или субатрофией глазного яблока были энуклеированы 15 (7 %) глаз. Средний срок наблюдения после ТТТ составил 35,5 мес (от 3 до 112 мес).**Заключение.** ТТТ является высокоэффективным методом лечения РБ и может применяться для разрушения первичных опухолей малого размера как постэкваториальной, так и преэваториальной локализации, остаточной опухоли после неэффективности других методов локального лечения. Также ТТТ обладает эффективностью в лечении больших очагов кавитарной РБ, расположенных в функционально значимых зонах глазного дна.**Ключевые слова:** ретинобластома, транспупиллярная термотерапия, офтальмоонкология, локальное лечение**Для цитирования:** Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):43–9.

Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma

A.A. Yarovoy¹, D.P. Volodin¹, V.A. Yarovaya¹, T.L. Ushakova^{2,3}, E.S. Kotova¹, A.M. Chochaeva¹, V.G. Polyakov²⁻⁴¹National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia; ²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia**Introduction.** Despite the fact that transpupillary thermotherapy (TTT) is one of the main local methods of small retinoblastoma (RB) destruction, only a few studies have been published on the use of this method, and they are devoted only to certain aspects of the application of TTT.**Purpose of the study** — to evaluate the effectiveness of TTT in the treatment of children with RB.**Material and methods.** In the period from 2011 to 2020, 177 children (224 eyes, 1156 tumors) with RB were treated by TTT. Of these, 99 (56 %) patients were boys, 78 (44 %) — girls. The mean age at the time of treatment was 16.8 months (from 0 to 86 months). Bilateral

RB was observed in 128 (72.3 %) patients, monolateral – in 49 (27.7 %). In 51 (28.8 %) cases, TTT was performed on an only eye. TTT was performed on eyes that had RB of groups A (n = 43; 19 %), B (n = 81; 36 %), C (n = 31; 14 %), D (n = 63; 28 %), E (n = 6; 3 %). In total, 1156 tumors were treated by TTT. 488 (42 %) tumors were localized post-equatorially (of which 27 were located juxtapapillary, 23 – in the macular zone, 22 – paramacular). 668 (58 %) foci had pre-equatorial localization (on the middle and far periphery of the fundus). The number of foci in one eye varied from 1 to 48 (mean – 5). The mean tumor thickness was 1.1 mm (from 0.2 to 4.5), the mean base diameter was 2.2 mm (from 0.3 to 13.4). TTT was performed using a diode laser with the following parameters: wavelength – 810 nm, spot diameter – 1200 microns, power from 200 to 800 mW (mean – 350 mW), exposure from 3 to 15 s in the application mode, and continuous in the scanning mode.

Results. Complete tumor regression after TTT was achieved in 92 % of cases (1064 tumors). Incomplete regression of the tumor with stabilization was achieved in 0.7 % (8 tumors). The average number of TTT sessions to achieve full regression was 1.7 (from 1 to 10). Complete tumor regression after 1 TTT session was achieved in 54 % of cases (622 tumors), after 2 sessions – in 11 % (132 tumors), after 3 sessions – in 7 % (85 tumors), after 4 or more sessions – in 19 % (225 tumors). In 7 % of cases (82 tumors), due to the progression of the tumor, other treatment methods (brachytherapy, cryotherapy, stereotactic radiosurgery) were applied. 209 (93 %) eyes were preserved. 15 (7 %) eyes were enucleated due to continued tumor growth, total retinal detachment, vitreous hemorrhage, or subatrophy of the eyeball. The mean follow-up after TTT was 35.5 months (from 3 to 112 months).

Conclusion. TTT is a highly effective method of RB treatment and can be used for destruction of small primary foci of both post-equatorial and pre-equatorial localization, residual tumors after inefficiency of other local methods. TTT is also effective in the treatment of large cavitary tumors located in functionally significant areas of the retina.

Key words: retinoblastoma, transpupillary thermotherapy, ocular oncology, local treatment

For citation: Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):43–9.

Информация об авторах

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

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

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

Т.Л. Ушакова: д.м.н., и.о. заведующего детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

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

А.М. Чочаева: врач-аспирант отделения офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: chochaevaamina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>, SPIN-код: 1637-9792

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

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

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

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

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Acting Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 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; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

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

A.M. Chochaeva: Ophthalmologist, Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: chochaevaamina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>, SPIN-code: 1637-9792

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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

А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи
Д.П. Володин: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
В.А. Яровая: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных
Т.Л. Ушакова: научное редактирование статьи
Е.С. Котова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных
А.М. Чочаева: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала
В.Г. Поляков: научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.A. Yarovy: development of the concept and design of the article, scientific editing of the article
D.P. Volodin: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume
V.A. Yarovaya: development of the concept and design of the article, collection and analysis of the data obtained
T.L. Ushakova: scientific editing of the article
E.S. Kotova: review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the data obtained
A.M. Chochaeva: review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative material
V.G. Polyakov: scientific editing of the article

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

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

Актуальность

Ретинобластома (РБ) — злокачественное новообразование сетчатки нейроэктодермального происхождения — является жизнеугрожающим состоянием и наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у пациентов детского возраста [1]. РБ, как правило, встречается у детей в возрасте до 5 лет, чаще от 0 до 2 лет [2]. Показатели выживаемости в развитых странах в настоящее время приблизились к 100 % [3], однако сохранение глаза и зрительных функций по-прежнему остается трудной задачей для офтальмоонкологов.

Парадигма лечения РБ на современном этапе включает проведение системной и/или локальной химиотерапии (ХТ) в целях хеморедукции с последующим локальным разрушением остаточной опухоли [4]. Локальные методы лечения, такие как брахитерапия (БТ), криодеструкция (КД) и транспупиллярная термотерапия (ТТТ), широко вошли в клиническую практику при недостаточной эффективности ХТ и зачастую позволяют добиться полной регрессии опухоли [5].

ТТТ является одним из ключевых методов лечения малых РБ [4, 6, 7], при этом недостаточно изучены вопросы применения этого метода в лечении опухолей на периферии глазного дна, а также в терапии остаточных опухолей после неэффективности других локальных методов.

В настоящее время количество исследований в отечественной и зарубежной литературе, посвященных ТТТ РБ, невелико, и они представлены изучением лишь отдельных аспектов данного метода лечения [6–13].

Цель исследования — оценить эффективность ТТТ при лечении детей с РБ.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2020 г. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК

«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва) методом ТТТ пролечены 177 детей (224 глаза, 1156 очагов) с РБ. Из них 99 (56 %) пациентов были мальчики, 78 (44 %) — девочки. Средний возраст детей на момент лечения составил 16,8 месяца (от 0 до 86 месяцев).

Бинокулярная форма РБ наблюдалась у 128 (72,3 %) пациентов (у 6 из которых отмечалось метакхронное поражение), монокулярная — у 49 (27,7 %). В 51 (28,8 %) случае ТТТ проведена на единственном глазу. ТТТ выполнялась на глазах, имевших РБ групп А ($n = 43$; 19 %), В ($n = 81$; 36 %), С ($n = 31$; 14 %), D ($n = 63$; 28 %), E ($n = 6$; 3 %).

Отягощенный семейный анамнез РБ имели 12 % пациентов ($n = 21$), 8 % ($n = 14$) — данные генетических исследований (мутация в гене *Rb1*).

У 139 (78 %) пациентов ТТТ проводилась после выполнения системной полихимиотерапии (ПХТ), у 117 (66 %) из них — после окончания ПХТ, у 22 (14 %) — в межкурсовом периоде. В 38 (22 %) случаях ТТТ проводилась без предшествующей ПХТ, а у 14 (8 %) пациентов (14 глаз) ТТТ использовалась как первичный метод лечения РБ.

Селективную интраартериальную ХТ (СИАХТ) (от 1 до 6 курсов на 1 глаз, в среднем 2,5 курса) перед проведением ТТТ получали 102 пациента (117 глаз); в случае наличия опухолевых отсеков в стекловидном теле у 45 пациентов (48 глаз) дополнительно применялась интравитреальная ХТ (ИВХТ) (от 1 до 12 курсов на 1 глаз, в среднем 3 курса).

При невозможности проведения и/или неэффективности системной и локальной ХТ, а также других локальных методов лечения (БТ, КД) как альтернатива энуклеации у 6 пациентов до ТТТ выполнена дистанционная лучевая терапия, у 2 пациентов — стереотаксическая радиохirurgия (СТРХ).

Постэкваториально локализовались 488 (42 %) очагов (из них 71 располагался в функционально-значимых зонах глазного дна (27 очагов — юкстапапил-

лярно, 23 очага — в макулярной зоне, 22 очага — парамакулярно)). Преэкваториальную локализацию (на средней и крайней периферии глазного дна) имели 668 (58 %) очагов. Количество очагов в 1 глазу варьировало от 1 до 48 (в среднем — 5).

Средняя высота опухоли составила 1,1 мм (от 0,2 до 4,5 мм), средняя протяженность — 2,2 мм (от 0,3 до 13,4 мм).

Всего методом ТТТ пролечены 1156 очагов РБ. Наибольший процент пролеченных очагов составили малые множественные ($n = 665$; 57 %) (рис. 1–3) и малые одиночные ($n = 375$; 32,4 %) очаги (рис. 4–6). В 4,4 % случаев (51 очаг) ТТТ проводилась в случае недостаточной эффективности или рецидива после применения других локальных методов лечения (20 очагов — после БТ, 14 — после КД, 17 — после ТТТ по месту жительства). В 3,5 % случаев (40 очагов) ТТТ использовали для разрушения венчика активной опухолевой ткани вокруг кальцинатов. При локализации очагов в функционально значимых зонах глазного дна (юкстапапиллярно, парамакулярно и в макулярной зоне) в целях сохранения зрительных функций и при высоте очагов больше 2,5 мм ТТТ применялась для лечения больших опухолей с наличием полостей, так называемой кавитарной РБ [6], что является признаком высокодифференцированной РБ ($n = 25$; 2,1 %). В 21 случае использовалась методика пигмент-индуцирующей ТТТ, которая заключалась в поэтапном лазерном воздействии, как правило, по периметру опухолевого очага, при котором сформировавшиеся зоны гиперпигментации на хориоретинальном рубце после предыдущего сеанса ТТТ служат акцептором лазерного излучения при каждом последующем этапе лечения, тем самым способствуя повышению нагревания беспигментной опухоли и потенцируя эффективность ТТТ, что в конечном итоге приводит к постепенному концентрическому сокращению очага (рис. 7–9) [14].

При локализации опухоли на крайней периферии ТТТ проводилась после предварительной компрессии глазного яблока (для достижения умеренной гипотонии) и склерокомпрессии в проекции очага, что позволяло вывести опухоль в проекцию зрачка и уменьшить риск повреждения радужной оболочки [15].

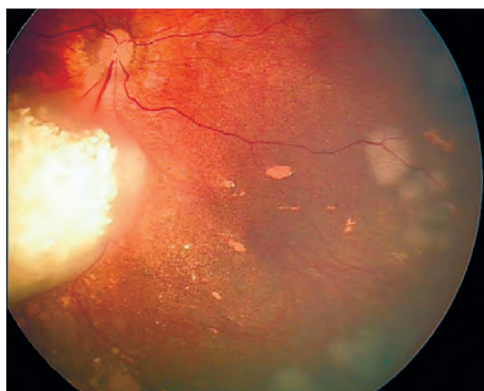


Рис. 1. Малые множественные очаги РБ до ТТТ
Fig. 1. Small multiple RB before TTT

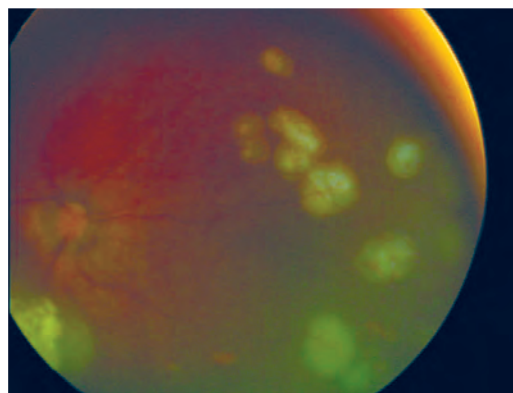


Рис. 2. Малые множественные очаги РБ через 1 мин после ТТТ
Fig. 2. Small multiple RB 1 minute after TTT

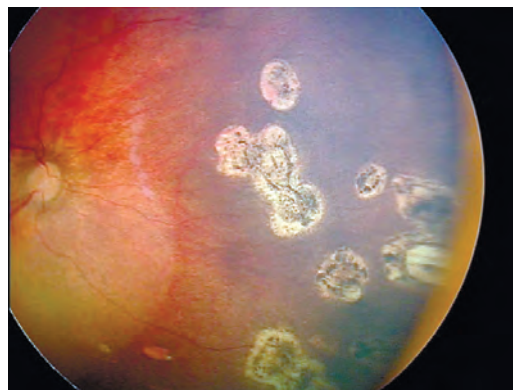


Рис. 3. Малые множественные очаги РБ через 2 мес после ТТТ
Fig. 3. Small multiple RB 2 months after TTT

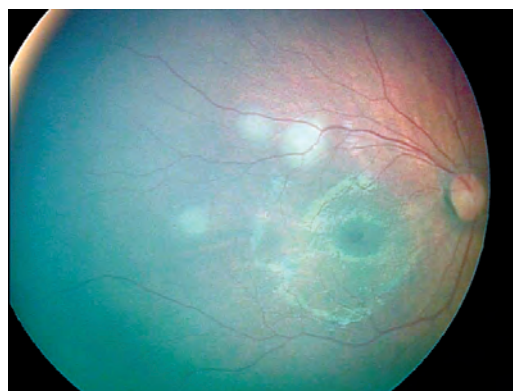


Рис. 4. Малые одиночные очаги РБ до ТТТ
Fig. 4. Small solitary RB before TTT

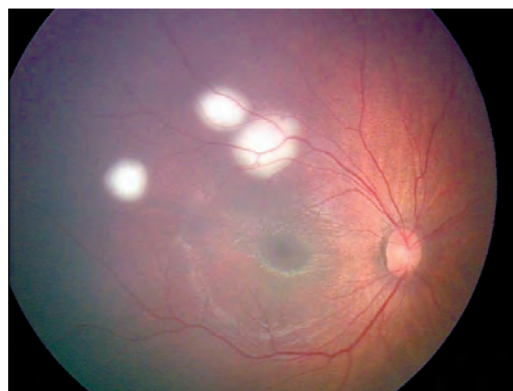


Рис. 5. Малые одиночные очаги РБ через 1 мин после ТТТ
Fig. 5. Small solitary RB 1 minute after TTT

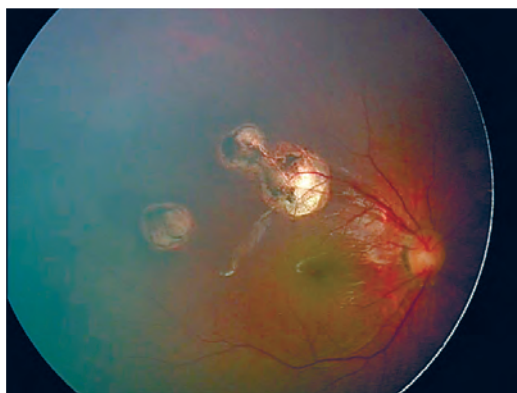


Рис. 6. Малые одиночные очаги РБ через 2 мес после ТТТ
Fig. 6. Small solitary RB 2 months after TTT

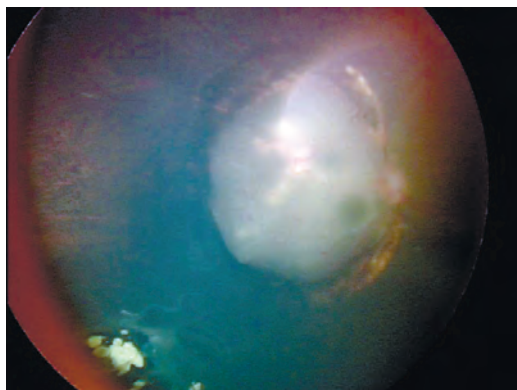


Рис. 7. Большой очаг кавитарной РБ перед проведением ТТТ
Fig. 7. Large cavitory RB before TTT

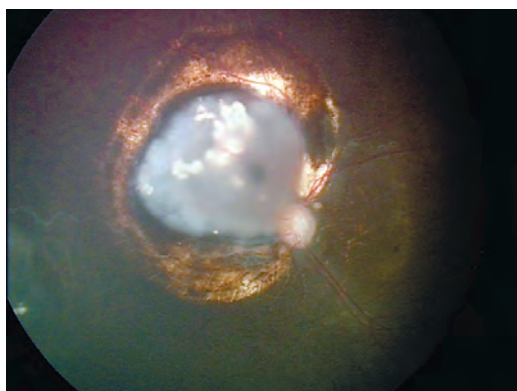


Рис. 8. Большой очаг кавитарной РБ после 2 сеансов ТТТ
Fig. 8. Large cavitory RB after 2 TTT sessions

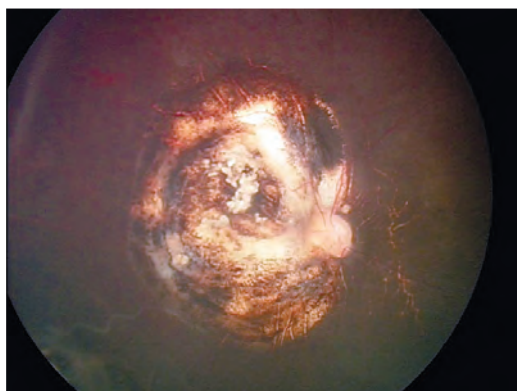


Рис. 9. Полная регрессия большого очага кавитарной РБ после 8 сеансов ТТТ
Fig. 9. Complete tumor regression of large cavitory RB after 8 TTT sessions

Во всех случаях лазерное вмешательство выполнялось в условиях общей анестезии после достижения максимального медикаментозного мидриаза.

ТТТ проводилась с использованием диодного лазера со следующими параметрами: длина волны — 810 нм, диаметр пятна — 1200 мкм, мощность от 200 до 800 мВт (средняя — 350 мВт). Экспозиция варьировала в зависимости от режима ТТТ. При аппликационном режиме экспозиция составила от 3 до 15 с, при сканирующем режиме ТТТ выполнялась с длительной непрерывной экспозицией лазерного излучения. Критерием эффективности лазерного воздействия в ходе сеанса ТТТ являлась визуализация побеления поверхности опухоли.

Результаты

Клинически полная регрессия опухоли после проведения ТТТ была достигнута в 92 % случаев (1064 очага). Частичная регрессия опухоли со стабилизацией — в 0,7 % наблюдений (8 очагов). Среднее количество сеансов ТТТ для достижения полной регрессии составило 1,7 (от 1 до 10).

Полная регрессия опухоли после 1 сеанса ТТТ достигнута в 54 % случаев (622 очага), после 2 сеансов — в 11 % (132 очага), после 3 сеансов — в 7 % (85 очагов), после 4 сеансов и более — в 19 % (225 очагов).

В 7 % случаев (82 очага) в связи с продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце потребовалось применение других методов лечения (39 очагов — БТ, 37 — КД, 4 — БТ + КД, 1 — БТ + СТРХ, 1 — СТРХ).

После проведения органосохраняющего лечения удалось сохранить 209 (93 %) глаз. Были энуклеированы 15 (7 %) глаз (из них в 1 случае РБ соответствовала характеристикам группы В, в 12 — группы D, в 2 — группы E), в 11 из 15 случаев энуклеация была выполнена в связи с прогрессией опухоли (из них в 4 наблюдениях энуклеация проведена в связи с продолженным ростом очага, подверженного лазерному лечению, в 7 — в связи с продолженным ростом других очагов), а в 4 случаях — в связи с развитием необратимых вторичных изменений глазного яблока (в 2 — субатрофия глазного яблока, в 2 — сочетание длительно существующей геморрагической тотальной отслойки сетчатки и тотального гемофтальма).

Один (0,6 %) из 177 пациентов умер от пинеалобластомы с генерализацией заболевания по центральной нервной системе.

Осложнения после ТТТ были представлены единичными наблюдениями: частичным гемофтальмом у 2 (1,1 %) из 177 и претуморальным кровоизлиянием у 3 (1,7 %) из 177 пациентов в раннем периоде наблюдения; локальным помутнением стекловидного тела в 2 (1,1 %) и формированием передних синехий в 1 (0,5 %) из 177 случаев в отдаленном периоде наблюдения.

Средний срок наблюдения после проведения ТТТ составил 35,5 мес (от 3 до 112 мес).

Обсуждение

Метод ТТТ для лечения РБ был предложен J. Lagendijk в 1982 г., который он впервые применил у 2 пациентов с РБ и добился полной регрессии опухоли [16].

На сегодняшний день ТТТ играет одну из ключевых ролей в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ и используется для разрушения опухолевых очагов малого размера (высотой менее 2,5 мм и протяженностью менее 3 мм), как правило, постэкваториальной локализации [1, 4].

Количество масштабных исследований в литературе, посвященных данной проблеме, невелико, описаны лишь отдельные узкие аспекты изучения данного метода [6–13, 17].

В конце 1990-х и начале 2000-х годов основными направлениями были оценка эффективности ТТТ на фоне хеморедукции опухоли после ПХТ [6], первичное использование ТТТ малых опухолей [7] и термохимиотерапия [11, 18, 19], которая не нашла широкого применения в связи с отсутствием видимых преимуществ в виде повышения эффективности в сравнении со стандартной ТТТ.

Еще одним фактором, объясняющим небольшое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе, является тот факт, что ТТТ сложно оценить изолированно от других локальных методов лечения, что отмечали С. Shields et al. [6].

В 2013–2015 гг. новым направлением изучения ТТТ стало потенцирование лазерного воздействия с использованием термосенсибилизатора индоцианина зеленого, который, селективно накапливаясь в ткани беспигментной опухоли, способен усиливать поглощение лазерного излучения [12, 20].

В нашей работе ТТТ с контрастным усилением была проведена у 7 детей без значимого повышения эффективности лазерного воздействия.

Параметры лазерного излучения, такие как диаметр пятна, мощность и экспозиция значительно варьируют в различных исследованиях, что существенно затрудняет сравнение их результатов [6, 7, 9].

Использованные в нашей работе параметры лазерного излучения были сопоставимы с указанными в наиболее крупных работах, посвященных данной проблеме. Так, средняя мощность в работе С. Shields et al. составила 400 мВт [6], в работе D. Abramson et al. – 420 мВт [7], а диаметр пятна варьировал от 0,8 до 2,0 мм в работе С. Shields, а в работе D. Abramson et al. составил 1,2 мм. При этом необходимо отметить более высокую продолжительность экспозиции в вышеуказанных работах (60 и 30 с соответственно) [6, 7].

Несмотря на значительный объем нашего исследования (177 детей (224 глаза, 1156 очагов)), эффективность ТТТ как самостоятельного метода лечения оказалась сопоставима с основными исследованиями по данной тематике. Так, в работе С. Shields et al. эффективность ТТТ составила 86 % ($n = 161$), в работе

L. Lumbroso et al. – 87 % ($n = 151$) при применении термохимиотерапии и 78 % при использовании только ТТТ ($n = 14$) [6, 11]. В работе D. Abramson et al. эффективность ТТТ составила 92 % ($n = 84$), при этом необходимо отметить, что данное исследование было направлено на изучение эффективности ТТТ как первичного метода лечения [7]. В работе А.А. Ярового и соавт. эффективность ТТТ в лечении интраокулярной РБ составила 79,5 % ($n = 116$) [9]. В нашем исследовании клинически полная регрессия опухоли была достигнута в лечении 1064 (92 %) очагов.

Среднее количество сеансов ТТТ, необходимых для достижения полной регрессии, в нашем исследовании ($1,7 \pm 1,41$ сеанса) было также сопоставимо с другими работами (1,7 сеанса у D. Abramson et al. [7], 2 – у L. Lumbroso et al. и С. Shields et al.) [6, 11].

Отдельным вопросом, определяющим эффективность ТТТ при РБ, является толщина опухоли. По данным литературы, максимальная высота опухоли при РБ, при которой возможно ее эффективное разрушение лазером, – 2–2,5 мм [4, 6]. Ряд исследователей отмечали, что увеличение высоты опухоли уменьшает эффективность лазерного воздействия [10]. При этом сложным вопросом остается воздействие на очаги РБ, локализующиеся в функционально значимых зонах глазного дна (макулярно, парамаккулярно и юкстапапиллярно), и при высоте опухоли более 2,5 мм.

Применение БТ в указанных зонах сопряжено с высоким риском развития осложнений и может приводить к значимому снижению зрительных функций [21]. Преимуществом же ТТТ является возможность прецизионного лазерного воздействия, что позволяет сохранить зрительные функции, в том числе и при локализации опухоли в вышеуказанных зонах. А предложенная нами методика пигмент-индуцированной поэтапной ТТТ позволяет добиться полной регрессии больших очагов высотой более 2,5 мм при уменьшении риска повреждения здоровых тканей в макулярной, парамаккулярной и юкстапапиллярной зонах [14].

Особенностью нашего подхода к использованию ТТТ является широкое применение данного метода при лечении опухолевых очагов, расположенных презэкваториально, – 58 % ($n = 668$). По данным зарубежной литературы, ведущим методом разрушения опухолей презэкваториальной локализации высотой менее 2,5 мм является КД. По нашему мнению, при наличии единичных или множественных очагов малого размера целесообразно избегать применения КД в целях уменьшения риска развития осложнений за счет снижения травматичности и меньшей площади повреждения здоровых тканей. А проведение ТТТ с предварительной склерокомпрессией в проекции патологического очага позволяет значительно уменьшить риск ятрогенного повреждения радужной оболочки и хрусталика, а также повысить эффективность лазерного лечения опухолей на крайней периферии [15].

Заключение

Лазерная ТТТ является высокоэффективным методом лечения РБ и может применяться для первичных опухолей малого размера как постэкваториальной, так и преэкваториальной локализаций, остаточной опухоли при неэффективности других методов локального лечения, а также обладает эффективностью

воздействия на очаги кавитарной РБ, расположенных в функционально значимых зонах глазного дна. При этом метод ТТТ является безопасным, с единичными осложнениями и не представляет угрозы для глаза, а прецизионность лазерного воздействия делает возможным не только достижение полной регрессии опухоли, но и сохранение зрительных функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Ушакова Т.Л. Этиология, патогенез, клиника, диагностика ретинобластомы. Проблемы органосохраняющего лечения. *Детская онкология* 2003;1:40–5. [Ushakova T.L. Etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis of retinoblastoma. Problems of organ-preserving treatment. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2003;1:40–5. (In Russ.)].
- Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulkader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Afshar A.R., Aggarwal P., Aghaji A.E., Ahmad A. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol* 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20.
- Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летагин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Вишке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия* 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Y.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicentre Study. *Onkopediatria = Oncopediatrics* 2018;5(1):51–69. (In Russ.)].
- Shields C.L., Santos M.C.M., Diniz W., Gündüz K., Mercado G., Cater J.R., Shields J.A. Thermotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117(7):885–93. doi: 10.1001/archophth.117.7.885.
- Abramson D.H., Scheffler A.C. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 2004;111(5):984–91. doi: 10.1016/j.optha.2003.08.035.
- Кривовяз О.С., Булгакова Е.С., Яровой А.А. Способ потенцирования транспупиллярной лазерной термотерапии при ретинобластоме. Современные технологии в офтальмологии 2015;3:91–3. [Krivoviyaz O.S., Bulgakova E.S., Yarovoy A.A. A method of potentiating transpupillary laser thermotherapy for retinoblastoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern Technologies in Ophthalmology* 2015;3:91–3. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия в схеме органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей. X Съезд офтальмологов России – 2015. С. 218. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V. Transpupillary diode-laser thermotherapy in the regimen of organ-preserving treatment of intraocular retinoblastoma in children. X Congress of Ophthalmologists of Russia – 2015. P. 218. (In Russ.)].
- Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом. *Российский офтальмологический журнал* 2017;10(3):71–7. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-71-77. [Saakyan S.V., Tatskov R.A., Myakoshina E.B., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Transpupillary thermotherapy efficiency in the combined treatment of small calcified retinoblastoma. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal* 2017;10(3):71–7. (In Russ.)].
- Lumbroso L., Doz F., Levy C., Dendale R., Vedrenne J., Bours D., Zucker J.M., Asselain B., Desjardins L. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. *J Fr Ophthalmol* 2003;26(2):154–9. PMID: 12660589.
- Hasanreisoglu M., Saktanasate J., Schwendeman R., Shields J.A., Shields C.L. Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52(6):348–54. doi: 10.3928/01913913-20150929-17.
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. *Офтальмохирургия* 2014;(1):79–84. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Bulgakova E.S., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2014;(1):79–84. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Кривовяз О.С. Способ лазерного лечения резистентных форм ретинобластомы у детей. Патент на изобретение № RU 2 600 145 C1, 2016 г. [Yarovoy A.A., Krivoviyaz O.S. Method for laser treatment of resistant forms of retinoblastoma in children. Patent for invention No. RU 2 600 145 C1, 2016 (In Russ.)].
- Яровой А.А., Дога А.В., Логинов Р.А., Яровая В.А., Котельникова А.В. Способ лазерного лечения патологии крайней периферии глазного дна при обратной офтальмокопии. Патент на изобретение № RU 2 715 194 C1, 2020 г. [Yarovoy A.A., Doga A.V., Loginov R.A., Yarovaya V.A., Kotelnikova A.V. Method for laser treatment of pathology of the extreme periphery of the fundus during reverse ophthalmoscopy. Patent for invention No. RU 2 715 194 C1, 2020. (In Russ.)].
- Legendijk J.J. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma. *Phys Med Biol* 1982;27(11):1313–24. doi: 10.1088/0031-9155/27/11/002.
- Desjardins L., Chefchaoui M.C., Lumbroso L., Levy C., Asselain B., Bours D., Vedrenne J., Zucker J.M., Doz F. Functional results after treatment of retinoblastoma. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;6(2):108–11. doi: 10.1067/mpa.2002.121451.
- Levy C., Doz F., Quintana E., Pacquement H., Michon J., Schlienger P., Validire P., Asselain B., Desjardins L., Zucker J.M. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1998;82(10):1154–8. doi: 10.1136/bjo.82.10.1154.
- Schueler A.O., Jurklics C., Heimann H., Wieland R., Havers W., Bornfeld N. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):90–5. doi: 10.1136/bjo.87.1.90.
- Francis J.H., Abramson D.H., Brodie S.E., Marr B.P. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):164–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302495.
- Schueler A.O., Flüh D., Anastassiou G., Jurklics C., Sauerwein W., Bornfeld N. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque. *Ophthalmic Res* 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-50-58>

Особенности течения гестационного процесса при носительстве генотипов *F5L:G(1961)A* и *F2:G(20210)A* и варианты наследования

М.Г. Николаева^{1,2}, Л.А. Строзенко¹, Н.Н. Ясаfoва³, А.П. Момот^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40; ²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; ³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Контактные данные: Людмила Анатольевна Строзенко strozen@mail.ru

Цель исследования — установить особенности наследования генотипов *F5L:G(1961)A* и *F2:G(20210)A* и оценить их влияние на течение и исходы беременности.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 70 пар мать—ребенок: 50 женщин, носители мутации *F5L:G(1961)A*, и их дети; 20 пациенток, носительниц мутации *F2:G(20210)A*, и их дети. Дополнительно исследовано 18 семей женщин-носителей мутации фактора V Лейден в 3 поколениях.

Результаты. Носительство генотипов *F5:(1961)GA* и *F2:(20210)GA* внутриутробными плодами ассоциировано с риском развития гестационных осложнений у их матерей, которые в первую очередь реализуются при проявленном материнском лабораторном фенотипе. Определена большая частота встречаемости минорного аллеля *A20210* гена *FII* у детей, чем у старшего поколения ($p = 0,0006$).

Ключевые слова: генотип *F5:(1961)GA*, генотип *F2:(20210)GA*, каноническое распределение, резистентность *Va* фактора к активированному протеину C (APC-R), активность протромбина, гестационные осложнения

Для цитирования: Николаева М.Г., Строзенко Л.А., Ясаfoва Н.Н., Момот А.П. Особенности течения гестационного процесса при носительстве генотипов *F5L:G(1961)A* и *F2:G(20210)A* и варианты наследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):50–8.

Features of the course of the gestational process with the carriage of genotypes *F5L:G(1961)A* and *F2:G(20210)A* and inheritance options

M.G. Nikolaeva^{1,2}, L.A. Strozenko¹, N.N. Yasafova³, A.P. Momot^{1,2}

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenin Prosp., Barnaul, 656038, Russia; ²Altai Branch of the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 1 Lyapidevsky St., Barnaul, 656024, Russia;

³Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevsky St., Barnaul, 656024, Russia

Aim of the study — to establish the features of inheritance of the *F5L:G(1961)A* and *F2:G(20210)A* genotypes and to assess their influence on the course and outcomes of pregnancy.

Materials and methods. The object of the study was 70 mother—child pairs: 50 women, carriers of the *F5L:G(1961)A* mutation, and their children; 20 female patients, carriers of the *F2:G(20210)A* mutation, their children. Additionally, 18 families of women, carriers of the factor V Leiden mutation, in three generations were studied.

Results. Carriage of the *F5:(1961)GA* and *F2:(20210)GA* genotypes in fetuses is associated with the risk of developing gestational complications in their mothers, which are primarily realized when the maternal laboratory phenotype is manifested. A higher frequency of occurrence of the minor allele *A20210* of the *FII* gene was determined in children than in the older generation ($p = 0,0006$).

Key words: genotype *F5:(1961)GA*, genotype *F2:(20210)GA*, canonical distribution, resistance of factor *Va* to activated protein C (APC-R), prothrombin activity, gestational complications

For citation: Nikolaeva M.G., Strozenko L.A., Yasafova N.N., Momot A.P. Features of the course of the gestational process with the carriage of genotypes *F5L:G(1961)A* and *F2:G(20210)A* and inheritance options. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):50–8.

Информация об авторах

М.Г. Николаева: д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО АГМУ, старший научный сотрудник Алтайского филиала НМИЦ гематологии, e-mail: nikolmg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>, SPIN-код: 8295-9290

Л.А. Строзенко: д.м.н., профессор, директор Института педиатрии и профессор кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ, e-mail: strozen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>, SPIN-код: 4116-1023

Н.Н. Ясаfoва: врач-гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: jasafova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>, SPIN-код: 3881-3932

А.П. Момот: д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала НМИЦ гематологии, e-mail: xyzan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>, SPIN-код: 8464-9030

Information about the authors

M.G. Nikolaeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of DPO at Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Senior Researcher Altai Branch National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolmg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>, SPIN-code: 8295-9290

L.A. Strozenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Pediatrics and Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases at Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: strozen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>, SPIN-code: 4116-1023

N.N. Yasafova: Hematologist at the Regional Clinical Hospital, e-mail: jasafova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>, SPIN-code: 3881-3932

A.P. Momot: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Altai Branch National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: xyzan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>, SPIN-code: 8464-9030

Вклад авторов

М.Г. Николаева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи, составление резюме

Л.А. Строженко: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Н.Н. Ясафова: анализ полученных данных, подготовка списка литературы

А.П. Момот: идея проекта исследования, научное редактирование статьи

Authors' contributions

M.G. Nikolaeva: development of the design of the article, analysis of scientific material, writing the text of the manuscript, composing a resume

L.A. Strozenko: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

N.N. Yasafova: analysis of the data obtained, preparation of a list of references

A.P. Momot: research project idea, scientific editing of the article

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

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

Введение

Изучение молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний является одной из главных задач предиктивной медицины. Наследственная предрасположенность, обусловленная мутациями генов белков системы гемостаза, играет значительную роль в развитии тромбоз-ассоциированных заболеваний, которые занимают передовое место среди многофакторных нозологий человека [1, 2]. Генетическое исследование предикторов сосудистых осложнений, в частности венозных тромбоэмболий (ВТЭ), позволяет решать вопросы ранней диагностики, своевременного назначения адекватной терапии, дает возможность разработки более эффективных схем первичной профилактики.

Наряду с изучением риска развития ВТЭ последние 20 лет активно исследуется связь мутаций генов белков системы гемостаза, таких как мутация Лейден и мутация гена протромбина, с риском развития гестационных осложнений, определяющих перинатальную заболеваемость и смертность: преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и преждевременные роды (ПР) [3–5]. Имеющаяся доказательная база патогенетически обоснованной профилактики как тромботических, так и гестационных осложнений у носительниц тромбофилических генотипов позволяет избежать фатальных осложнений во время беременности как со стороны матери, так и плода. Но, учитывая, что обе мутации характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, потенциально увеличиваются шансы наследственной передачи аномальных генов новорожденным, приводя к росту популяционной распространенности тромбофилических рисков.

Все вышесказанное делает несомненно актуальным поиск генетических маркеров, предрасполагаю-

щих к тромбозу в детском возрасте, когда существует вероятность прогнозирования сосудистых осложнений на доклиническом уровне, возможность проведения первичной профилактики, и установления факторов, способствующих реализации генетических программ [6].

Представленная работа выполнена в рамках многоцентрового проспективного наблюдательного когортного исследования по вопросу пенетрантности мутации Лейден (*F5L:G(1961)A*) и мутации гена протромбина (*F2:G(20210)A*) на территории России. Проект с 2008 г. реализуется в 4 городах — Барнаул, Новосибирск, Казань и Санкт-Петербург. В 2020 г. исследование поддержано грантом губернатора Алтайского края. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протоколы: № 5 от 25.06.2012 и № 6 от 29.06.2020). Все пациенты — участники проекта подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Цель исследования — установить особенности наследования генотипов *F5L:G(1961)A* и *F2:G(20210)A* и оценить их влияние на течение и исходы беременности.

Материалы и методы

Материалом для исследования частоты встречаемости генотипов *F5L:G(1961)A* и *F2:G(20210)A* послужили образцы ДНК 70 пар мать—ребенок. Выделено 2 группы: 1-ю составили 50 женщин, гетерозиготные носители мутации Лейден, генотип *F5L:G(1961)A*, и их дети, во 2-ю вошли 20 пациенток, гетерозиготные носительницы мутации гена протромбина, генотип *F2:G(20210)A*, и их дети.

Показанием к генетическому тестированию женщин послужили: отягощенный личный тромботический анамнез ($n = 10$ (*F5L:G(1961)A*))

и $n = 3$ ($F2:G(20210)A$)) и отягощенный акушерский анамнез в виде антенатальной гибели плода, ПОНРП и тяжелой (ранней) ПЭ, реализованных в сроки гестации до 34 недель ($n = 40$ ($F5L:G(1961)A$) и $n = 17$ ($F2:G(20210)A$)).

Кроме того, обследовано 18 семей женщин-носителей гетерозиготного полиморфизма гена фактора V Лейден. Всего в семейное исследование включены 27 родителей-женщин: бабушек — 18 (66,7 %), средний возраст — $67,6 \pm 3,9$ года; дедушек — 9 (33,3 %), средний возраст — $70,9 \pm 5,0$ года.

Критерии включения в исследование:

- носительство мутаций у женщин (пробанд): гена протромбина ($F2:G(20210)A$) и мутация Лейден ($F5:G(1691)A$);
- информированное согласие пациенток на дополнительное обследование детей в целях проведения генетического тестирования;
- спонтанная одноплодная беременность, закончившаяся родами;
- дети, рожденные в исходе анализируемых беременностей.

Критерии исключения из исследования:

- декомпенсированная соматическая патология;
- аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный синдром.

Всем участникам исследования проведено молекулярно-генетическое тестирование носительства исследуемых мутаций. Кроме того, у пробандов и их детей определялась лабораторная проявленность фенотипа в виде резистентности фактора Va к активированному протеину C (APC-R) по нормализованному отношению (НО) — при мутации $F5L:G(1961)A$ и уровень активности протромбина (%) в плазме крови — при мутации $F2:G(21210)A$. Необходимо отметить, что данные по течению и исходам беременностей, а также результаты лабораторных обследований матерей, проведенные в критические сроки гестации, представлены материалами, полученными в период 2010–2015 гг. [7]. Дети, рожденные в результате представленных в работе беременностей, обследованы спустя 7–10 лет (2017–2019 гг.) при получении информированного согласия матери на проведение генетического тестирования ребенка.

Наличие мутации генов $F5L:G(1961)A$ и $F2:G(21210)A$ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реактивов фирмы НПО «Литех» (Россия). Материалом для исследования являлась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов периферической крови. В основе анализа лежал метод ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием конкурирующих TagMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Активность протромбина определялась с использованием дефицитной по фактору II плазмы реагента Тромборель S и автоматического коагулометра BCS XP (Siemens, Германия). APC-R определялась с помощью набора реагентов «Фактор V-PC-тест» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия) по значению НО.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверка вариационных рядов на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилкоксона. Данные лабораторных показателей представлены в виде диаграмм рассеивания с диаграммами размаха («ящик с усами»). На диаграмме размаха представлены: медиана (Me) — середина выборки, изображена в виде маркера на внутренней линии каждого «ящика»; интерквартильный размах — интервал между 25-м и 75-м перцентилями, содержащий «центральные» 50 % наблюдений выборки, представлен на диаграммах в виде «ящика»; перцентили 25-й и 75-й (нижний и верхний квартили), содержащие четверть самых низких и четверть самых высоких значений в выборке, отображены в виде прямых линий («усов»), исходящих из «ящика». Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Соответствие распределения генотипических частот равновесию Харди–Вайнберга проверяли посредством критерия χ^2 , используя при этом онлайн-калькулятор (<https://www.oege.org/software/hardy-weiberg.shtml>). Состояние генного разнообразия оценивали вычислением индекса D — относительного отклонения наблюдаемой (Ho) гетерозиготности от ожидаемой (He). Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток групп исследования на момент анализируемой беременности, а также течение и исходы гестации без учета генотипа плода по представленным мутациям отражены в табл. 1.

Анализ клинико-анамнестических данных не выявил статистически значимых отличий по соматической патологии и характеру течения беременности в группах носителей мутации Лейден и мутации гена протромбина.

При проведении генетического тестирования детей, рожденных в исходе анализируемых беременностей, определено, что в группе женщин-носителей генотипа $F5L:G(1961)A$ родилось 24 ребенка с гомозиготным генотипом (частый аллель) $F5L(1961)GG$, а с гетерозиготным генотипом $F5L(1961)GA$ — 26 детей. Вместе с тем в группе женщин-носителей $F2:G(20210)A$ тестирование детей показало, что 9 детей имели гомозиготный генотип (частый аллель) $F2:(20210)GG$ и соответственно 11 — гетерозиготный генотип $F2:(20210)GA$.

Частота аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови у детей проверена на соответствие равновесию Харди–Вайнберга, расчет наблюдаемых и ожидаемых генотипов проведен посредством критерия χ^2 с использованием онлайн-калькулятора (<https://www.oege.org/software/hardy-weiberg.shtml>) (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток групп исследования в зависимости от носительства тромбофилического генотипа
Table 1. Clinical characteristics of patients in the study groups depending on the carriage of the thrombophilic genotype

Анализируемый параметр <i>Analyzed parameter</i>	Мать, генотип <i>Mother, genotype</i> <i>F5L(1961)GA, n = 50</i>		Мать, генотип <i>Mother, genotype</i> <i>F2:(20210)GA, n = 20</i>		<i>p</i>
	Абс. число <i>Abs.</i>	Удельный вес <i>Specific gravity</i>	Абс. число <i>Abs.</i>	Удельный вес <i>Specific gravity</i>	
Возраст пациентки на момент беременности <i>Patient's age at the time of pregnancy</i>	32 ± 2,1		33 ± 2,8		
Соматическая патология <i>Somatic pathology</i>	15	30,0 %	5	25,0 %	0,775
гипертоническая болезнь <i>hypertension</i>	7	14,0 %	3	15,0 %	1,000
Варикозная болезнь нижних конечностей <i>Varicose veins of the lower extremities</i>	5	10,0 %	1	5,0 %	0,666
Тромботические события в личном анамнезе <i>Personal history of thrombotic events</i>	10	20 %	3	15 %	0,775
Избыточная масса тела (индекс массы тела ≥ 25) <i>Overweight (body mass index ≥ 25)</i>	3	6,0 %	1	5,0 %	1,000
Течение анализируемой беременности <i>The course of the analyzed pregnancy</i>					
Благоприятное течение <i>Favorable course</i>	29	58,0 %	15	75,0 %	0,273
Осложнения гестации <i>Complications of gestation</i>	21	42,0 %	5	25,0 %	0,273
тяжелая ПЭ <i>severe preeclampsia</i>	7	14,0 %	1	5,0 %	0,424
ЗРП <i>fetal growth restriction</i>	6	12,0 %	3	15,0 %	1,000
ПОНРП <i>premature detachment of the placenta</i>	8	16,0 %	1	5,0 %	0,272

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у детей

Table 2. Distribution of genotypes and alleles of genes of blood coagulation factors in children

Локус <i>Locus</i>	Генотип <i>Genotype</i>	N.O., %	N.E., %	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля <i>Allele frequency</i>	Ho ± S.E. He ± S.E.	D
<i>F2:G20210A</i> (n = 20)	GG	45,0	52,6	2,877 <i>p</i> = 0,089	<i>G</i> = 0,725 <i>A</i> = 0,275	Ho = 0,550 ± 0,111 He = 0,399 ± 0,111	0,378
	GA	55,0	39,9				
	AA	0	7,5				
<i>F5:G1691A</i> (n = 50)	GG	48,0	54,8	6,172 <i>p</i> = 0,013	<i>G</i> = 0,740 <i>A</i> = 0,260	Ho = 0,520 ± 0,071 He = 0,385 ± 0,069	0,351
	GA	52,0	38,5				
	AA	0	6,7				

Примечание. N.O. — наблюдаемые частоты генотипов; N.E. — ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 — оценка соответствия равновесию Харди–Вайнберга, число степеней свободы; Ho ± S.E. и He ± S.E. — соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Note. N.O. — observed frequencies of genotypes; N.E. — expected frequencies of genotypes; χ^2 — criterion assessment of compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium, the number of degrees of freedom; Ho ± S.E. and He ± S.E. — respectively observed and expected heterozygosity with an error; D — the relative deviation of the observed heterozygosity from the expected.

В ходе исследования обнаружено отклонение от канонического распределения Харди–Вайнберга для частоты генотипа *1691GA* гена *F5* ($\chi^2 = 6,172$; $p = 0,013$). Определено, что фактическое распределение гетерозиготного генотипа *1691GA* гена *F5* значимо выше (52,0 %) по сравнению с теоретическим (38,5 %). Из табл. 2 следует, что при высокой частоте гетерозиготного носительства гена *F5* (наблюдаемая частота — N.O.) в дальнейшем в популяции детей возможен рост гомозиготного носительства минорного аллеля гена *F5* — 6,7 % (ожидаемая частота — N.E.).

Проведен анализ частоты встречаемости генотипа *1691GA* гена *F5* и генотипа *20210GA* гена *F5* в семьях женщин из групп включения. Молекулярно-генетическое тестирование проведено 27 родителям. Рас-

пределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у старшего поколения представлено в табл. 3.

При изучении распределения генотипов и аллелей гена фактора V и гена фактора II в старшем поколении отклонения от закона Харди–Вайнберга не обнаружено в отличие от младшего поколения (см. табл. 3).

Проведен расчет частоты аллелей полиморфных вариантов генов *F2:G(20210)A* и *F5L:G(1961)A* у детей и старшего поколения.

Выявлено, что минорный аллель *A20210* гена *F2* встречался достоверно чаще у детей (27,5 % против 3,7 %; $p = 0,0006$), чем у старшего поколения. По другим исследованным частотам аллелей в изученных генах достоверных различий не определялось.

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у старшего поколения

Table 3. Distribution of genotypes and alleles of genes of coagulation factors in the older generation

Локус Locus	Генотип Genotype	N.O., %	N.E., %	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля Allele frequency	Ho $\pm$ S.E. He $\pm$ S.E.	D
F2:G20210A (n = 27)	GG	92,6	92,7	0,0399 p = 0,842	G = 0,963 A = 0,037	Ho = 0,074 $\pm$ 0,050 He = 0,071 $\pm$ 0,049	0,0423
	GA	7,4	7,1				
	AA	0	0,2				
F5:G1691A (n = 27)	GG	51,9	57,6	2,7144 p = 0,099	G = 0,760 A = 0,240	Ho = 0,481 $\pm$ 0,096 He = 0,366 $\pm$ 0,093	0,3142
	GA	48,1	36,6				
	AA	0	5,8				

Сравнение частоты встречаемости изученных протромботических полиморфных вариантов генов у детей и старшего поколения продемонстрировано в табл. 4.

Таблица 4. Сравнение частоты встречаемости генотипов протромботических полиморфизмов у детей и старшего поколения

Table 4. Comparison of the frequency of occurrence of genotypes of prothrombotic polymorphisms in children and the older generation

Полиморфизм Polymorphism	Генотипы Genotypes	Дети Children	Старшее поколение Older generation	p
		n = 70 (%)	n = 27 (%)	
Фактор II Factor II n = 20	20210 G/G	9 (45,0)	25 (92,6)	0,0006
	20210 G/A	11 (55,0)	2 (7,4)	0,0006
	20210 A/A	0	0	0
Фактор V Factor V n = 50	1691 G/G	24 (48,0)	14 (51,9)	0,814
	1691 G/A	26 (52,0)	13 (48,1)	0,814
	1691 A/A	0	0	0

Из табл. 4 следует, что гетерозиготный генотип F2:(20210)GA значимо чаще встречался у детей, чем у старшего поколения (55,0 %, против 7,4 %) (p = 0,0006).

Вместе с тем различий в частоте носительства гетерозиготного полиморфизма 1691GA гена F5 в поколениях не обнаружено (см. табл. 4).

В дальнейшем мы проанализировали возможную ассоциативную связь генотипа плода с развитием плацентопосредованных осложнений беременности. Как видно из рис. 1, при гомозиготном генотипе плода (F5L(1961)GG) течение беременности в 85 % случаев было благоприятным, при генотипе плода F5L(1961)GA риск развития гестационных осложнений увеличился в 4,7 раза (относительный риск (ОР) – 4,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,92–12,36; p = 0,0001).

Анализ риска развития отдельных гестационных осложнений не выявил достоверных различий за исключением ПОНРП. В частности, риск развития ПЭ определен как 6,5 (ОР – 6,5; 95 % ДИ 0,8–50,1; p = 0,0725), ЗРП как 2,2 (ОР – 2,2; 95 % ДИ 0,4–10,8; p = 0,3448). В случае реализации ПОНРП определена достоверная ассоциативная связь с генотипом плода F5:(1961)GA (ОР – 7,6; 95 % ДИ 1,1–57,2; p = 0,0494). ПОНРП в паре мать F5L(1961)GA и ребенок F5L(1961)GA реализовалась в сроке гестации 28–30 нед в 7 наблюдениях. Все новорожденные дети переведены на 2-й этап выхаживания.

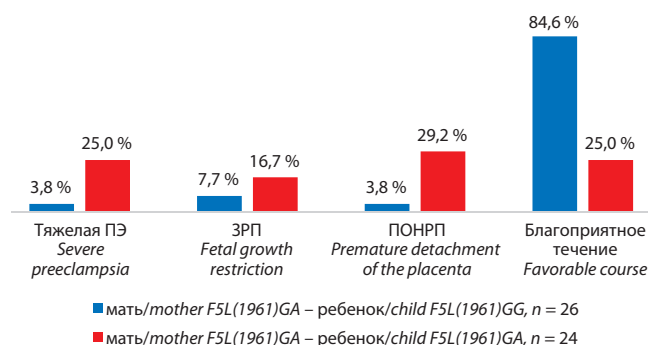


Рис. 1. Течение беременности у пациенток-носительниц генотипа F5L(1961)GA в зависимости от генотипа плода

Fig. 1. The course of pregnancy in female patients, carriers of the F5L(1961)GA genotype depending on the genotype of the fetus

Исследование ассоциативной связи генотипа плода с развитием гестационных осложнений у матерей-носителей генотипа F2:(20210)GA показало, что при гомозиготном генотипе по частому аллелю (F2:(20210)GG) у плода течение беременности в 90,9 % случаев было благоприятным, при гетерозиготном генотипе плода F2:(20210)GA благоприятных исходов беременностей было в 1,6 раза меньше, что не имело статистически значимой разницы (рис. 2).

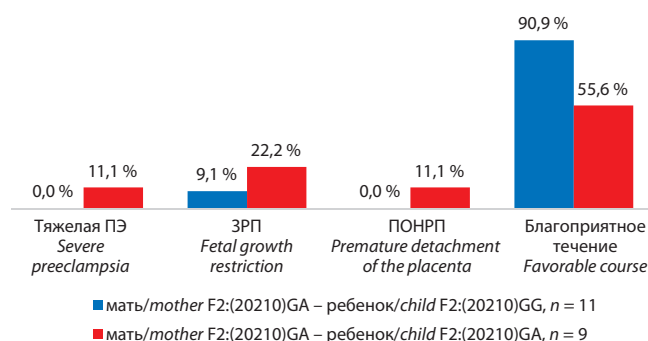


Рис. 2. Течение беременности у пациенток-носительниц мутации F2:(20210)GA в зависимости от генотипа плода

Fig. 2. The course of pregnancy in patients carrying the F2:(20210)GA mutation depending on the genotype of the fetus

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы частоты отдельных плацентопосредованных осложнений, необходимо отметить, что все пациентки с ЗРП и ПЭ (33,3 %) были родоразрешены досрочно в сроках гестации 30–32 нед, а дети переведены на 2-й этап выхаживания. ПОНРП зарегистрирована в сроке 37 нед беременности, мама и ребенок выписаны домой.

Проанализирована также фенотипическая реализация генотипа $F5:(1961)GA$ в виде APC-R по НО и генотипа $F2:(20210)GA$, представленная активностью протромбина (%) у матерей в зависимости от характера течения беременности, и у рожденных в исходе анализируемых беременностей детей. Всем пациенткам исследование коагулологических показателей проведено во время гестации, в критические сроки становления и функционирования плаценты (рис. 3, 4).

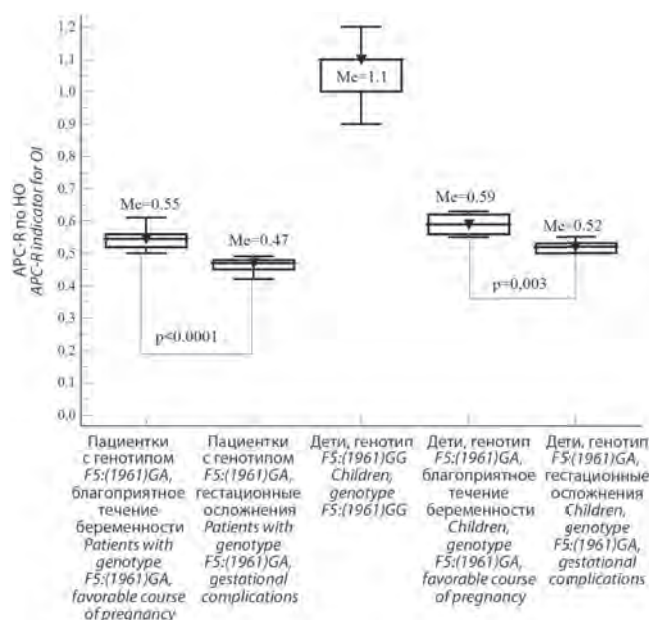


Рис. 3. Показатель APC-R по НО у пациенток (генотип $F5:(1961)GA$) и их детей (7–10 лет) в зависимости от характера течения беременности и наличия патологического аллеля $F5:(1961)A$ у ребенка

Fig. 3. APC-R indicator for OI in patients (genotype $F5:(1961)GA$) and their children (7–10 years old) depending on the nature of the course of pregnancy and the presence of the pathological allele $F5:(1961)A$ in the child

Как видно из рис. 3, Me показателя APC-R по НО у пациенток с гетерозиготным генотипом $F5:(1961)GA$ при патологическом течении беременности была достоверно ниже, чем при благоприятном. APC-R у детей, рожденных при развитии плацентопосредованных осложнений, был также достоверно ниже, чем в группе детей при физиологическом течении беременности.

При анализе активности протромбина у носителей гетерозиготного генотипа $F2:(20210)GA$ определено, что он был значимо выше при развитии гестационных осложнений. Обследование детей, рожденных от анализируемых беременностей, показало, что активность протромбина при осложненном течении беременности была значимо выше, чем при благоприятном, но сопоставима с аналогичным показателем у матерей при физиологическом течении беременности ($p = 0,801$).

Обсуждение

В представленной статье рассматривается наследование генотипов $F5:(1961)GA$ и $F2:(20210)GA$ в поко-

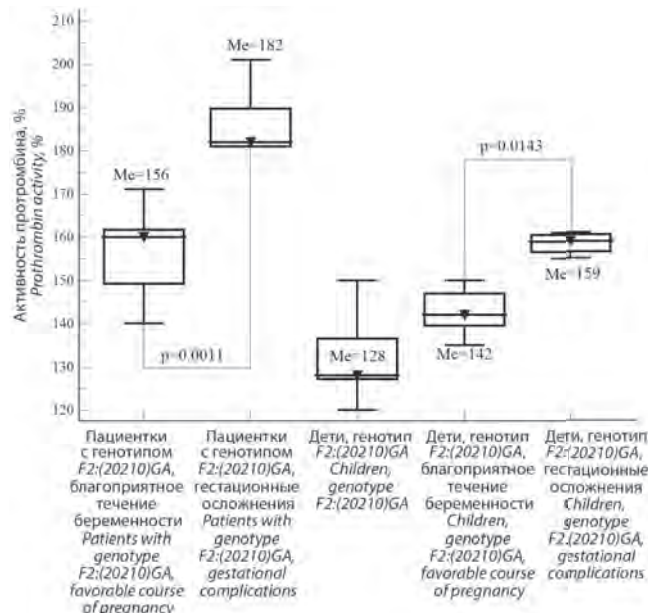


Рис. 4. Показатель активности протромбина (%) у пациенток с генотипом $F2:(20210)GA$ и их детей (7–10 лет) в зависимости от характера течения беременности и наличия патологического аллеля $F2:(20210)A$ у ребенка

Fig. 4. Indicator of prothrombin activity (%) in patients with genotype $F2:(20210)GA$ and their children (7–10 years old) depending on the nature of the course of pregnancy and the presence of pathological allele $F2:(20210)A$ in a child

лениях, а также их клиническая и фенотипическая реализация во время гестации. Получены интересные результаты по каноническому распределению Харди–Вайнберга для частоты генотипа $1691GA$ гена фактора V у детей. Выявлено статистически значимое отклонение ($p = 0,013$). По данным многих авторов, известно, что распространенность гетерозиготного полиморфизма $G1691A$ $F5$ Лейден встречается у 3–5 % европейцев и у 12–15 % кавказоидов [1, 2]. Исследователями установлено, что при носительстве мутантного аллеля A гена $F5$ риск тромбоза возрастает в 3–8 раз, а риск развития инсульта у детей – до 3–5 раз. Причем у европейских детей, перенесших инсульт, лейденская мутация обнаруживалась в 18 % случаев, у американских – в 20,2 % [2, 8], у российских – в 5,2 %, по данным И.Б. Комаровой и соавт. (2018) [9]. Частота наследования протромботических полиморфизмов в 3 поколениях рассмотрена Л.А. Строзенко и соавт. (2015). Выявлено, что генетический полиморфизм $F5$ Лейден, гетерозиготный вариант $1691GA$ встречался с достоверно значимой частотой у подростков 31 % ($p = 0,018$), тогда как в старшем поколении варианта этой мутации обнаружено не было. Данный результат позволил предположить, что это может быть связано с уже состоявшимися фатальными тромботическими событиями у старшего поколения и с возрастанием генетического «груза» в последующих поколениях [8].

При анализе распределения частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови обнаружено, что у детей частота минорного аллеля $A20210$ гена $F2$ и гетерозиготный генотип $G20210A$ гена $F2$ встречались достоверно чаще, чем у старше-

го поколения ($p = 0,0006$). Данная закономерность подтверждена результатами многоцентрового исследования, проведенного нашими исследователями [10]. По данным литературы, частота встречаемости гетерозиготной мутации *20210GA* в общей популяции населения Европы не превышает 1–4 % [8, 9]. Наличие данного полиморфизма повышает риск венозных тромбозов в 3 раза, рекуррентных тромботических эпизодов – в 1,4–12 раз и является значимым фактором риска инсультов у детей и лиц молодого возраста [2, 6, 8]. Выявленные в нашем исследовании отклонения от канонического закона Харди–Вайнберга по распределению тромбофилических генов у младшего поколения можно рассматривать как смещение выборки по определенным показателям для реализации функциональной значимости рассматриваемых генотипов, т. е. возможность ранней реализации сосудистых событий у последующих поколений [11, 12]. В ранее проводимых работах авторами было определено, что наличие родственников 1-й и 2-й линии родства, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда до 50 лет, было зафиксировано у 30,9 % детей с ОНМК [13]. В исследовании О.А. Львовой и соавт. (2013) отягощенность семейного тромботического анамнеза выявлена у 35,5 % детей с ОНМК [14].

Как известно, отклонение от канонического распределения может быть обусловлено несколькими причинами, включая отбор. Уместно отметить, что в представленной выборке в ряде случаев новорожденные родились глубоко недоношенными и длительное время находились на этапе реабилитации, что определяет активное участие врачей-неонатологов в сохранении жизни новорожденных и исключение влияния естественного отбора. Также необходимо отметить, что все пациентки, включенные в исследование, наблюдались на специализированном приеме и получали патогенетически обоснованную профилактику тромбозов и гестационных осложнений, что, безусловно, способствовало доношиванию беременности до жизнеспособного возраста плода, с одной стороны, но потенциально увеличивало шансы наследственной передачи генов с мутацией новорожденным – с другой. Вместе с тем существует шкала для расчета риска тромбоэмболических осложнений во время беременности, согласно результатам подсчетов по которой определяется длительность использования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики тромбозов. По данным S.M. Bates (2018), установленный факт принят большинством научных сообществ по изучению тромбозов. Исследователь А.А. Eubanks (2019) рекомендует назначать НМГ для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности и соглашается с выводом о том, что, несмотря на небольшой абсолютный риск развития тромбозов в популяции беременных, основная неакушерская причина материнской смертности – это тромбоэмболия легочной артерии, а значит, тромбопрофилактика показана.

Важно отметить, что все осложнения беременности, обусловленные нарушением функции плаценты, – мультифакторные. Одной из основных задач настоящего исследования стало определение ассоциативной связи генотипа плода с характером течения беременности. Как известно, ассоциативный анализ служит для выявления связей между переменными. При изучении гестационных осложнений таких ассоциативных связей выявлено уже достаточное количество и, несомненно, будет предложено еще больше. В нашем исследовании определена ассоциативная связь переменной «генотип плода» с переменными «ПЭ» и «ПОНРП». Перед нами не стояло цели определить удельный вес фактора «генотип плода» в много(мульти)факторной модели прогноза развития гестационных осложнений – это задача последующих исследований.

Определено, что при генотипе плода *F5L(1961)GA* риск развития гестационных осложнений увеличивался в 4,7 раза (ОР – 4,87; 95 % ДИ 1,92–12,36; $p = 0,0001$), в основном за счет эпизодов ПОНРП (ОР – 7,6; $p = 0,0494$) в сроке гестации 28–30 нед – состоянии, угрожающем жизни как матери, так и плода. При изучении ассоциативной связи генотипа плода с развитием гестационных осложнений у матерей-носителей *F2:(20210)GA* выявлено, что благоприятных исходов беременностей было в 1,6 раза меньше, если плод был гетерозиготен – генотип *F2:(20210)GA*, но показатель не имел статистически значимой разницы. Данные результаты могут быть объяснены малым размером выборки.

Несомненно, новизной исследования является определение не только ассоциативной связи между патологическим генотипом, клиническая реализация которого происходит в 20 % случаев, а ассоциативная связь между переменными «лабораторно проявленный фенотип детей» и «плацентиопосредованные осложнения». Хочется отметить, что генетическое тестирование на определение полиморфизмов генов, кодирующих физиологические антикоагулянты, не проводится, так как их по каждому белку более 20. Соответственно, проще и эффективнее для принятия практических решений определять фенотипическую проявленность патологических генотипов в виде изменения активности и/или уровня кодируемых белков. Именно эти исследования необходимо экстраполировать на носителей мутации Лейден и мутации в гене протромбина, так как при снижении APC-R и при повышении активности протромбина выше пороговых значений абсолютный риск развития тромбозов увеличивается в десятки раз.

На основании полученных в представленной работе результатов можно предположить, что генотип плода оказывает влияние на становление плаценты, начиная с периода первичной плацентации, а рассматриваемые мутации являются промежуточным механизмом патогенеза плацентиопосредованных осложнений беременности. Как известно, одна из

причин развития гестационных осложнений – это неадекватная инвазия цитотрофобласта в 1-ю и/или 2-ю волну. В том числе и по причине тромбоза сосудов ворсин хориона. По данным А.Н. Дробинской и соавт. (2014), данный морфологический признак типичен для пациенток-носительниц тромбофилий. Академик А.Д. Макацария рассматривает ПОНРП как локальный тромбогеморрагический синдром [15].

На современном уровне развития медицинской науки пока невозможно изменить генетическую программу как матерей, так и их внутриутробных плодов. Возможно изучение фенотипической проявленности тромбофилического генотипа, в том числе в ассоциации с клинической реализацией в виде плацентоопосредованных осложнений. Ранее нами было показано, что у нормозиготных носителей относительно мутации Лейден – генотип *F5L:G(1961)G* – APC-R составляет более 0,80 по НО, а активность протромбина при «диком» генотипе *F2:G(20210)G* – не более 140 % [16]. Также в ранее представленных исследованиях определено, что для развития плацентоопосредованных осложнений беременности характерно снижение APC-R $\leq 0,49$ по НО [17] и повышение активности протромбина в плазме крови выше 180 % [18], т. е. клиническая реализация тромбофилического генотипа определяется его фенотипической проявленностью. Аналогичные результаты получены в представленной работе. Ме APC-R при развитии плацентоопосредованных осложнений определена как 0,47 по НО, а Ме активности протромбина – 182 %. Несмотря на то, что лабораторный фенотип детей (сибсы) носителей генотипов *F5:(1961)GA* и *F2:(20210)GA* изучался через 7–10 лет после обследования матерей, определена следующая закономерность – у детей-носителей генотипа *F5:(1961)GA*, рожденных в результате патологически протекающей беременности, показатель APC-R был значительно ниже, чем при физиологическом течении –

0,52 против 0,59 по НО ($p = 0,003$), при этом не достигнув критического значения 0,49 по НО. Аналогичная закономерность определена при изучении активности протромбина. У детей, рожденных при реализации плацентоопосредованных осложнений, определялась значимо большая активность протромбина – 159 % против 142 % ($p = 0,0143$).

Заключение

Безусловно, небольшая величина выборки, представленная в исследовании, и отсроченный срок обследования детей позволяют только предположить влияние проявленного фенотипа в виде APC-R и активности протромбина у детей с генотипами *F5:(1961)GA* и *F2:(20210)GA* на характер течения беременности. Создание регистра носителей генетических тромбофилий и проведение аналогичных исследований на достаточных по числу когортах позволят осуществлять прогнозирование сосудистых осложнений у детей на доклиническом уровне и определять алгоритм первичной персонифицированной профилактики.

Прослеживается отклонение канонического распределения закона Харди–Вайнберга при наследовании генотипов *F5:(1961)GA* и *F2:(20210)GA* у новорожденных в сторону большей частоты встречаемости, что, вероятно, сопряжено с использованием современных технологий оказания антенатальной и неонатальной помощи.

Носительство генотипов *F5:(1961)GA* и *F2:(20210)GA* внутриутробными плодами ассоциировано с риском развития гестационных осложнений у их матерей, которые в первую очередь реализуются при проявленном лабораторном фенотипе.

Ранняя диагностика данных мутаций у детей и их рациональная диспансеризация позволят сформировать группу риска для снижения вероятности развития тромботических и гестационных осложнений в онтогенезе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nowak-Gottl U., Kurnik K., Krumpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young. *Haemostaseologie* 2008;28(1-2):16-20. doi: 10.1055/s-0037-1616930.
- Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;1:36-48. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48. [Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;1:36-48. (In Russ.)].
- Rodger M.A., Walker M.C., Smith G.N., Wells P.S., Ramsay T., Langlois N.J., Carson N., Carrier M., Rennicks White R., Shachkina S., Wen S.W. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):469-78. doi: 10.1111/jth.13017.
- Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet* 2017;91(2):265-84. doi: 10.1111/cge.12910.
- Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh H., Mazaheri M., Noori-Shadkam M., Haghighi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J* 2018;22(2):78-89. doi: 10.22034/ibj.22.2.78.
- Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П., Колесникова М.А., Снигирь О.А. Частота носительства полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови у подростков города Барнаула. Сибирское медицинское обозрение 2015;3(93):53-6. doi: 10.20333/25000136-2015-3-53-57. [Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P., Kolesnikova M.A., Snigir O.A. Frequency of carriage of polymorphic variants of blood coagulation factor genes in adolescents from the city of Barnaul. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye* = Siberian Medical Review 2015;3(93):53-6. (In Russ.)].
- Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Мамаев А.Н., Романов В.В., Кудинова И.Ю., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Максимова Н.В., Вахлова Ж.И. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска. Тромбоз, гемостаз и реология 2019;4(80):80-130. doi: 10.25555/THR.2019.4.0903. [Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V., Mamaev A.N., Romanov V.V., Kudina I.Yu., Belozеров D.E., Trukhina D.A., Maksimova N.V., Vakhlova Zh.I. Assessment of the state of the hemostasis system during physiological pregnancy. Survey algorithms in risk groups. *Tromboz, gemostaz i reologiya* = Thrombosis, Hemostasis and Rheology 2019;4(80):80-130. (In Russ.)].
- Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Распределение полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у подростков Алтайского края. Российский педиатрический журнал 2015;4(18):19-25. doi: 10.20333/25000136-2015-3-53-57. [Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P. Distribution of polymorphic variants of genes of blood coagulation factors and genes of folate metabolism in adolescents of the Altai Territory. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* = Russian Pediatric Journal 2015;4(18):19-25. (In Russ.)].
- Комарова И.Б., Зыков В.П., Ушакова Л.В. Значимость факторов, ассоциированных с тромбозом, для развития и прогноза артериального ишемического инсульта у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018;97(4):100-9. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-100-109. [Komarova I.B., Zykov V.P., Ushakova L.V. The significance of factors associated with thrombosis for the development and prognosis of arterial ischemic stroke in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2018;97(4):100-9. (In Russ.)].
- Николаева М.Г., Момот А.П., Мамаев А.Н., Хорев Н.Г., Пасман Н.М., Вагнер Ю.Н., Зайнуллина М.С., Фаткуллин И.Ф., Сиразитдинова М.М., Ясафова Н.Н. Тромботические события при редких формах генетических тромбофилий. Тромбоз, гемостаз и реология 2020;4:87-94. doi: 10.25555/THR.2020.4.0950. [Nikolaeva M.G., Momot A.P., Mamaev A.N., Khorev N.G., Pasman N.M., Wagner Yu.N., Zainulina M.S., Fatkullin I.F., Sirazitdinova M.M., Yasafova N.N. Thrombotic events in rare forms of genetic thrombophilia. *Tromboz, gemostaz i reologiya* = Thrombosis, Hemostasis and Rheology 2020;4:87-94. (In Russ.)].
- Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Долгих В.В. Полиморфизм генов, ответственных за тромбофилию, и их влияние на развитие тромбозов в детском возрасте. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН 2013;4(92):115-8. [Zhdanova L.V., Patrushev L.I., Dolgikh V.V. Polymorphism of genes responsible for thrombophilia and their influence on the development of thrombosis in childhood. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN* = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 2013;4(92):115-8. (In Russ.)].
- Malbora B., Özbek N., Avci Z., Verdi H., Alioğlu B., Varan B., Ataç F.B. Role of Thrombophilic Mutations in Childhood Cardiac and Great Vessel Thrombosis. *J Pediatr Sciences* 2014;6:e218. doi: 10.17334/jps.89654.
- Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Колесникова М.А., Рычкова О.А., Цыпкина Л.П., Момот А.П. Факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(2):163-72. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-163-172. [Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Kolesnikova M.A., Rychkova O.A., Tsyvkina L.P., Momot A.P. Risk factors in children with acute cerebrovascular accidents of ischemic type. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2020;99(2):163-72. (In Russ.)].
- Львова О.А., Гусев В.В., Кузнецов Н.Н., Баранов Д.А., Ворошилина Е.С., Парылова Е.А. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор ишемических инсультов у детей раннего возраста. Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт 2013;9:13-20. doi: 10.21508/1027-4065-2015-60-1-92-108. [Lvova O.A., Gusev V.V., Kuznetsov N.N., Baranov D.A., Voroshilina E.S., Partylova E.A. Hereditary procoagulant and prothrombotic disorders as a leading etiological factor of ischemic strokes in young children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii. Insul't* = Journal of Neurology and Psychiatry. Stroke 2013;9:13-20. (In Russ.)].
- Быцадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижакова А.Н., Червенака Ф.А. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: «Медицинское информационное агентство», 2019. 672 с. [Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Strizhakova A.N., Chervenaka F.A. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. M.: "Medical Information Agency", 2019. 672 p. (In Russ.)].
- Momot A.P., Semenova N.A., Belozеров D.E., Trukhina D.A., Kudina I.Yu. The dynamics of the hemostatic parameters in physiological pregnancy and after delivery. *J Hematol Blood Transfus Disord* 2016;3(1):1-18. doi: 10.24966/HBTD-2999/100005.
- Николаева М.Г., Момот А.П., Сердюк Г.В., Елыкомов В.А., Момот К.А., Ясафова Н.Н. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактора V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. Тромбоз, гемостаз и реология 2018;1(73):47-54. doi: 10.25555/THR.2018.1.0823. [Nikolaeva M.G., Momot A.P., Serdyuk G.V., Elykomov V.A., Momot K.A., Yasafova N.N. APC resistance associated with factor V Leiden gene mutation (GA genotype): clinical implementation in pregnancy. *Tromboz, gemostaz i reologiya* = Thrombosis, Hemostasis and Rheology 2018;1(73):47-54. (In Russ.)].
- Nikolaeva M.G., Momot A.P., Zainulina M.S., Yasafova N.N., Taranenkov I.A. Pregnancy complications in G20210A mutation carriers associated with high prothrombin activity. *Thrombosis J* 2021;19:41. doi: 10.1186/s12959-021-00289-4.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-59-70>

Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования

Т.Т. Валиев¹, М.А. Шервашидзе¹, И.В. Осипова², Т.И. Бурлуцкая³, Н.А. Попова⁴,
Н.С. Осмульская⁵, Г.А. Алескерова⁶, С.Л. Сабанцев⁷, З.С. Гордеева⁷, Н.А. Батманова¹,
М.Р. Тренина¹, Д.В. Бирлюкова¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Казань, Оренбургский тракт, 140; ³ГБУЗ «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308036, Белгород, ул. Губкина, 44; ⁴ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78; ⁵БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77;

⁶Национальный онкологический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики; Республика Азербайджан, AZ1011, Баку, ул. Г. Зардаби, 796; ⁷ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой»; Россия, 424004, Йошкар-Ола, ул. Волкова, 104

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

За всю историю разработки программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей одним из мировых идеологов оригинальных, научно-обоснованных терапевтических подходов была немецкая группа BFM (Berlin—Frankfurt—Münster). Неудивительно, что современные программы терапии ОЛЛ, предложенные группой BFM, являются высокоэффективными и используются во многих странах мира. Понимая возможность выздоровления подавляющего большинства детей с ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002, он был одобрен в 2020 г. Научно-практическим советом Минздрава России как клиническая рекомендация для лечения ОЛЛ (ID:529).

В настоящей работе представлена эволюция протоколов группы BFM в лечении ОЛЛ и первый в России мультицентровый опыт терапии ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002.

В исследование включены 408 пациентов детского и подросткового возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, лечение которым проводилось по протоколу ALL IC-BFM 2002 с 01.11.2003 по 12.05.2021. Оценка выживаемости больных проведена на 01.06.2021.

Протокол ALL IC-BFM 2002 показал высокую эффективность в рамках мультицентрового ретроспективного исследования. Пятнадцатилетняя бессобытийная выживаемость составила $83,7 \pm 2,1\%$, безрецидивная выживаемость — $88 \pm 1,8\%$ и общая выживаемость — $93,4 \pm 1,4\%$. Следовательно, протокол ALL IC-BFM 2002 воспроизводим в клиниках России и позволяет получить результаты, аналогичные таковым в ведущих мировых медицинских центрах.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, ALL IC-BFM 2002, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Батманова Н.А., Тренина М.Р., Бирлюкова Д.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):59–70.

Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study

T.T. Valiev¹, M.A. Shervashidze¹, I.V. Osipova², T.I. Burlutskaya³, N.A. Popova⁴, N.S. Osmulskaya⁵, G.A. Aleskerova⁶,
S.L. Sabantsev⁷, Z.S. Gordeeva⁷, N.A. Batmanova¹, M.R. Trenina¹, D.V. Birlyukova¹, 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;

²Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract, Kazan, 420138, Russia;

³Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia; ⁴Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; ⁵Regional Children's Clinical Hospital; 77 Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia;

⁶National Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 796 G. Zardabi St., Baku, AZ1011, Republic of Azerbaijan;

⁷Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova; 104 Volkova St., Yoshkar-Ola, 424004, Russia

By the whole history of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment protocols development, one of the World ideologist of original science-based therapeutic approaches was German group BFM (Berlin—Frankfurt—Münster). It is not surprisingly that modern ALL treatment protocols, developed by BFM group are high-effective and use in many countries. Understanding the probability of recovery of overwhelming ALL patients majority treated by ALL IC-BFM 2002 protocol, the Scientific-Practical Board of Ministry of Health of Russia in 2020 adopted a protocol as clinical recommendation for pediatric ALL treatment (ID:529).

In the current issue BFM ALL treatment protocols evolution is presented and first Russian multicenter experience in pediatric ALL treatment by ALL IC-BFM 2002 protocol.

It was 408 pediatric and adolescents patients with primary ALL included the study. All of them were treated by ALL IC-BFM 2002 protocol from 01.11.2003 to 12.05.2021. Survival rate was estimated on 01.06.2021.

ALL IC-BFM 2002 demonstrated a high efficiency in multicenter retrospective study. 15-year event-free survival was $83.7 \pm 2.1\%$, relapse-free survival — $88 \pm 1.8\%$ and overall survival — $93.4 \pm 1.4\%$. So, ALL IC-BFM 2002 protocol could be realized in Russian clinics and give results similar to world's leading medical centers.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, treatment, ALL IC-BFM 2002, children

For citation: Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Batmanova N.A., Trenina M.R., Birlyukova D.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):59–70.

Информация об авторах

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

М.А. Шервашидзе: научный сотрудник отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

И.В. Осипова: заведующая детским онкологическим отделением Детской республиканской клинической больницы (Казань), e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

Т.И. Бурлуцкая: заведующая детским онкологическим отделением Детской областной клинической больницы (Белгород), e-mail: gematology@mail.ru

Н.А. Попова: заведующая детским онкологическим отделением Волгоградского областного клинического онкологического диспансера, e-mail: napopova753@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5049-3638>

Н.С. Осмульская: заведующая детским онкологическим отделением Областной детской клинической больницы (Омск), e-mail: natuly65@mail.ru

Г.А. Алескерова: к.м.н., заведующая детским отделением химиотерапии Национального центра онкологии Республики Азербайджан (Баку), e-mail: aleskerova@rambler.ru

С.Л. Сабанцев: заведующий детским онкогематологическим отделением, врач-гематолог, врач-детский онколог Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой, e-mail: sabantsevdbg@yandex.ru

З.С. Гордеева: заместитель главного врача по медицинской части, врач-детский онколог Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой, e-mail: dgb@mari-el.ru

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: batmanova_natally@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

М.Р. Тренина: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: treninama@yandex.ru

Д.В. Бирлюкова: к.м.н., врач-методист организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) 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: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

M.A. Shervashidze: Research Associate of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) 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: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

I.V. Osipova: Head of the Pediatric Oncology Department of the Children's Republican Clinical Hospital (Kazan), e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

T.I. Burlutskaya: Head of the Children's Oncology Department of the Children's Regional Clinical Hospital (Belgorod), e-mail: gematology@mail.ru

N.A. Popova: Head of the Children's Oncology Department of the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, e-mail: napopova753@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5049-3638>

N.S. Osmulskaya: Head of the Children's Oncology Department of the Regional Children's Clinical Hospital (Omsk), e-mail: natuly65@mail.ru

G.A. Aleskerova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Chemotherapy Department of the National Center of Oncology of the Republic of Azerbaijan (Baku), e-mail: aleskerova@rambler.ru

S.L. Sabantsev: Head of the Pediatric Oncohematology Department, Hematologist, Pediatric Oncologist of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, e-mail: sabantsevdbg@yandex.ru

Z.S. Gordeeva: Deputy Chief Medical Officer, Pediatric Oncologist of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, e-mail: dgb@mari-el.ru

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 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: batmanova_natally@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

M.R. Trenina: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) 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: treninama@yandex.ru

D.V. Birlyukova: Cand. of Sci. (Med.), Methodologist of the Organizational and Methodological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>

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>

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

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, разработка автоматизированной базы данных, статистическая обработка данных, обзор литературы по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, составление резюме

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, М.Р. Тренина: анализ и интерпретация данных

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, Н.А. Батманова, М.Р. Тренина: предоставление материалов исследования

Д.В. Бирлюкова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze: concept development and article design, data collection, development of automated database, statistic analysis, literature review on the topic of the article, analysis of study results, writing the text of the article, composing a resume

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, M.R. Trenina: analysis and data interpretation

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaia, N.A. Popova, N.S. Osmulskaya, G.A. Aleskerova, S.L. Sabantsev, Z.S. Gordeeva, N.A. Batmanova, M.R. Trenina: provision of research materials

D.V. Biryukova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: concept development and article design, data interpretation

All authors: scientific edition of the article and final article approval

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

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее частым злокачественным новообразованием детского возраста. Более 70 лет назад S. Farber впервые применил аметоптерин (МНН: метотрексат) в терапии и получил краткосрочные ремиссии при ОЛЛ у детей [1]. В 1952 г. J.H. Burchenal в целях достижения ремиссии стал использовать 6-меркаптопурин. Десятилетие спустя (в 1962 г.) D. Pinkel et al. предложили концепцию «тотальной терапии», целью которой было полное излечение ОЛЛ за счет применения комбинации преднизолона, винкристина, 6-меркаптопурина, метотрексата и определения первых принципов поддерживающей терапии. Новый подход в лечении ОЛЛ позволил получить увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) до 3–5 лет у 50 % больных. Тем не менее рецидивы (в том числе и экстрамедуллярные, с поражением центральной нервной системы (ЦНС)) представляли серьезную терапевтическую проблему и были отмечены у 50 % детей. Частота экстрамедуллярных рецидивов составляла 64 % всех случаев рецидивов ОЛЛ [2, 3]. В работах Н. Riehm et al. было показано, что ОЛЛ – это системное заболевание с вовлечением костного мозга (КМ) и экстрамедуллярных очагов. Результатом изучения лейкозогенеза стало создание принципиально нового подхода в терапии ОЛЛ у детей – берлинского протокола, включавшего индукцию ремиссии («Протокол I»), курсы реиндукции и профилактики поражения ЦНС за счет интратекального введения метотрексата и проведения лучевой терапии (ЛТ). Подобный подход привел к увеличению 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) до 55 ± 6 % [4]. Для получения достоверных результатов исследования необходимо было изучить эффективность берлинского протокола на большой группе пациентов, что было невозможно в рамках одного медицинского центра.

Несколько клиник Германии в городах Берлин, Франкфурт и Мюнстер в 1974–1975 гг. внедрили берлинский протокол и организовали межцентровое

взаимодействие по лечению ОЛЛ у детей. Так сформировалась одна из ведущих мировых научно-исследовательских групп по лечению ОЛЛ – BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) [5].

Исследовательский протокол ALL-BFM 70/76 был разработан в Берлине и не предполагал разделения больных на прогностические группы риска, все пациенты получали одинаковый объем терапии – протокол I (метотрексат, циклофосфамид и 6-меркаптопурин) и поддерживающую пульс-терапию преднизолоном и винкристином. К 1976 г. стало очевидно, что подобной терапии было недостаточно для пациентов с высоким исходным уровнем лейкоцитов, примерно у 60 % из них возникал рецидив, в большинстве случаев в течение первого года от начала лечения.

Одна из первых стратификаций больных на прогностические группы риска была представлена в протоколе ALL-BFM 76/79 и учитывала возраст больного (младше 2 лет и старше 10 лет), инициальный лейкоцитоз, поражение ЦНС, средостения, наличие органомегалии, цитохимические (кислая фосфатаза и PAS-реакция) и иммунологические (Т- или В-линейный иммунофенотип) характеристики ОЛЛ. Для больных из группы высокого риска рецидива был предложен элемент повторной интенсификации «Протокол II», который в основном представлял собой повторение индукционного этапа лечения. Терапия с использованием «Протокола II» повысила выживаемость больных группы высокого риска на 30 % по сравнению с предыдущим исследованием, в связи с чем реинтенсификация была рекомендована всем пациентам с ОЛЛ, что сопровождалось повышением общей выживаемости (ОВ) всей когорты больных до 70 % (протокол ALL-BFM 79) [6, 7].

В протоколе ALL-BFM 81/83 была разработана новая система стратификации, включающая фактор риска (BFM-RF), отражающий объем опухоли в периферической крови, печени и селезенке на момент постановки диагноза. Данное исследование было направлено на снижение токсичности лечения

и должно было ответить на важный вопрос, уступает ли эффективность внутривенного метотрексата в промежуточных дозах ($0,5 \text{ г/м}^2/24 \text{ ч}$, 4 введения) с интратекальным введением метотрексата проведению профилактической ЛТ (18 Гр) у группы пациентов среднего риска. Группа среднего риска выбрана неслучайно, поскольку была наиболее многочисленной (что важно для получения достоверных результатов), в группе стандартного риска ЛТ не проводилась, а результаты лечения больных группы высокого риска были неудовлетворительными, и попытка деэскалации терапии за счет замены ЛТ на метотрексат могла увеличить число неблагоприятных исходов. Кроме того, в данном исследовании повышена доза даунорубицина с 25 до 30 мг/м^2 на индукционном этапе терапии. В результате было показано, что в группе среднего риска эффективность предложенной тактики введения метотрексата не уступает ЛТ в профилактике поражения ЦНС при ОЛЛ [8].

К началу 80-х годов XX века становится понятным, что возможно добиться излечения ОЛЛ у детей. Появляются пациенты, пролеченные 5–10 лет назад, и состояние их здоровья становится предметом пристального внимания врачей. Отдаленные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, эндокринной и других систем стали основой для возможности снижения интенсивности лечения у пациентов группы стандартного риска в исследовании ALL-BFM 83. Снижение интенсивности для пациентов с меньшей опухолевой массой приводит к уменьшению постхимиотерапевтических осложнений при сохранении противоопухолевой эффективности. Чтобы определить, является ли индивидуальный ответ на кортикостероиды *in vivo* прогностическим предиктором, все пациенты в этой программе получали преднизолон в режиме терапевтического «окна» в течение 7 дней (с одним дополнительным эндолюмбальным введением метотрексата в 1-й день). Число лейкозных бластов в крови оценивалось централизованно. Анализ данных показал, что примерно у 10 % пациентов обнаруживается 1000/мл бластных клеток или более в периферической крови на 8-й день терапии (“Prednisone poor response”, PPR). Конечный результат группы PPR был почти вдвое хуже, чем у пациентов, у которых было менее 1000/мл бластов в периферической крови после префазы с преднизолоном (“Prednisone good response”, PGR), что стало основой протокола ALL-BFM 86, в котором критерии стратификации на прогностические группы риска были дополнены ответом на преднизолон. Кроме того, в протоколе ALL-BFM 86 использовался расчет дозы метотрексата для эндолюмбального введения в зависимости от возраста, а не площади поверхности тела (результаты протоколов ALL-BFM 81/83). Другие модификации лечения включали применение метотрексата в высоких дозах — $5 \text{ г/м}^2/24 \text{ ч}$, 4 введения в сочетании с интратекальным введением метотрексата («Протокол М») для всех групп пациентов. Терапия

метотрексатом в высоких дозах требовала проведения сопроводительной терапии и лекарственного мониторинга препарата в крови. Подобный подход позволил снизить суммарную очаговую дозу ЛТ до 12 Гр у больных групп среднего и высокого риска, а в группе стандартного риска ЛТ была полностью исключена из протокола лечения. Доза даунорубицина и общая интенсивность терапии были увеличены на этапе индукции всех групп риска ОЛЛ. Стратификация больных в группу высокого риска проводилась с учетом ответа на преднизолон и/или неэффективности индукционной терапии. Для группы высокого риска была предложена экспериментальная интенсивная терапия консолидации («Протокол Е») [9].

Программа ALL-BFM 90 была направлена на дальнейшее снижение токсичности лечения для стандартной и средней групп риска и повышение интенсивности для группы с высоким риском рецидива. Улучшение выживаемости достигалось усилением индукции (путем комбинации большего количества препаратов за более короткий период времени) и дополнительного использования L-аспарагиназы в консолидации. Пациенты группы высокого риска после индукции получали короткие интенсивные блоки полихимиотерапии, основанные на противорецидивной программе BFM [10].

Программа ALL-BFM 95 была направлена на снижение дозы антрациклинов (даунорубицина) в индукционной терапии на 50 % в группе стандартного риска, предотвращение поздних рецидивов, наблюдаемых преимущественно у мальчиков, определение срока поддерживающей терапии в 12 мес. ЛТ была исключена для больных группы среднего риска с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ). Для группы высокого риска была добавлена модификация консолидации путем замены лекарств в элементах блока и повторного введения «Протокола II».

Протоколы группы BFM стали основой для разработки многих терапевтических программ. В 1991 г. некоторые группы (AIEOP, BFM, DCLSG, EORTC) начали оценивать ответ на терапию, измеренный с помощью более чувствительных методов, а именно обнаружение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (TCR) методом полимеразной цепной реакции. Результаты показали, что уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) в строго регламентированные дни терапии может быть независимым прогностическим фактором. Основным недостатком такого подхода была существенная материально-техническая нагрузка при использовании у большого числа пациентов. Исследовательские группы AIEOP и BFM в 1998 г. решили разработать протокол, в котором базовой стратегией будет ответ на преднизолон на 8-й день терапии и уровень МОБ на 5-й и 12-й неделях терапии, не принимая во внимание при этом группы риска, основанные на инициальных факторах (возраст, лейкоцитоз, иммунофенотип) [11].

Пилотная версия протокола AIEOP-BFM ALL 2000 была запущена летом 2000 г., ключевым вопросом это-

го исследования было улучшение результатов терапии ОЛЛ у детей на основании ответа на лечение, а также уменьшение токсичности путем регулирования интенсивности лечения. Ввиду того, что исследование предполагало длительный сбор информации, другие члены I-BFM-SG разработали пилотную версию протокола ALL IC-BFM 2002 с аналогичной системой стратификации на прогностические группы риска, но без необходимости использовать технологически сложные и дорогостоящие методы для обнаружения МОБ. Результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 оказались впечатляющими — многолетняя ОВ больных составила 91,4–92 % [12].

Протоколы исследовательской группы BFM в числе первых стали использоваться в России с начала 1990-х годов. Группа BFM является одной из ведущих в мире, чьи работы демонстрируют значительные достижения в терапии ОЛЛ. Понимая данный факт и высокие результаты лечения, протокол терапии ALL IC-BFM 2002 стал одной из клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 г.

Цель настоящей работы — обобщение и анализ эффективности протокола ALL IC-BFM 2002 на территории России и дружественных стран.

Материалы и методы

В исследование включены 408 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, терапия которым проводилась в строгом соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 с 01.11.2003 по 12.05.2021. Оценка выживаемости больных проведена на 01.06.2021.

Лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 выполнялось в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань), ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (Белгород), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница» (Омск), Национальный онкологический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку), ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой». Число пролеченных больных в центрах-участниках исследования приведено в табл. 1.

За 18 лет в исследование было включено относительно небольшое число больных — 408, что обусловлено необходимостью строгого следования протоколу ALL IC-BFM 2002, кроме того, за 18 лет в ряде клиник-участниц применяли иные протоколы лечения (в том числе с 2010 г. — протокол ALL IC-BFM 2009).

Средний возраст пациентов составил 7,2 года (от 1 до 21 года), незначительно преобладали пациенты мужского пола, соотношение мальчики:девочки составило 1,3:1.

Диагноз ОЛЛ устанавливался на основании результатов миелограммы, цитологического, цитохимического, иммунологического и цитогенетического исследований КМ в локальных лабораториях клиник. Стратификация на прогностические группы риска проводилась согласно критериями протокола ALL IC-BFM 2002 с учетом возраста больного, инициального лейкоцитоза, наличия транслокаций t(9;22) или t(4;11), ответа на 8-й (периферическая кровь), 15-й и 33-й (КМ) дни терапии.

Таблица 1. Число больных ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 в центрах-участниках исследования

Table 1. Number of patients with ALL treated with ALL IC-BFM 2002 in the participating centers of the study

Центры-участники Participating centers	Годы Years					Всего Total
	2003–2006	2007–2010	2011–2014	2015–2018	2019–2021	
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Белгород <i>Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod</i>	1	1	6	9	1	18
БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск <i>Regional Children's Clinical Hospital, Omsk</i>	0	0	0	0	11	11
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» <i>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary</i>	0	0	0	0	1	1
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань <i>Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan</i>	0	12	59	93	55	219
Национальный онкологический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку <i>National Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku</i>	0	0	22	1	1	24
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва <i>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow</i>	75	56	0	0	0	131
ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» <i>Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova</i>	0	0	0	0	4	4

Цитологические критерии ответа по КМ на 15-й и 33-й дни терапии:

- М-1 — > 5 % бластов в КМ;
- М-2 — количество бластов в КМ $\geq 5 - < 25$ %;
- М-3 — количество бластов в КМ 25 % и более.

Критерии достижения ремиссии на 33-й день терапии:

- цитологический ответ М-1 по КМ;
- отсутствие лейкоэмических инфильтратов и других экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ при клиническом и инструментальном обследовании;
- отсутствие бластных клеток в ликворе.

Статистическая оценка полученных данных проводилась при помощи пакета компьютерных программ SPSS 21.0, построения таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона. Разница в группах считалась достоверной при $p < 0,05$. Оценка выживаемости проводилась при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. В данном исследовании оценивались БРВ, БСВ и ОВ. БРВ рассчитывалась от момента начала лечения до момента возникновения рецидива, БСВ — от начала лечения до возникновения события независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования ОЛЛ, смерть в ремиссии, рецидив и потеря из-под наблюдения) и ОВ — от начала лечения до смерти больного (или до последнего контакта с ним). Сравнение кривых выживаемости проводилось по методу log-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 408 больных, включенных в исследование, В-ОЛЛ был диагностирован в 266 (65,2 %) случаях, в 142 (34,8 %) — ОЛЛ из Т-линейных предшественников (Т-ОЛЛ). Распределение больных по группам риска представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска и иммунофенотипа

Table 2. Distribution of patients with ALL by prognostic risk group and immunophenotype

Группа риска Risk group	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
Стандартный риск Standard risk	134 (32,8 %)	197 (48,3 %)
Средний риск Intermediate risk	4 (1 %)	53 (13,0 %)
Высокий риск High risk	4 (1 %)	16 (3,9 %)
Всего Total	142 (34,8 %)	266 (65,2 %)

Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты группы стандартного риска ($p = 0,005$), что превышает данные литературы и, вероятно, обусловлено отсутствием пересмотра критериев групп риска в референс-центре.

Инициальный лейкоцитоз, по данным представленной медицинской документации, удалось оценить у 367 (89,9 %) детей. Лейкоцитоз $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ в 2 раза чаще был отмечен у больных В-ОЛЛ, чем при Т-ОЛЛ (19,3 % против 9,8 %; $p = 0,03$) (табл. 3).

Таблица 3. Показатели инициального уровня лейкоцитов при Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ

Table 3. Initial leukocytosis rate in ALL of T- and B-linear precursors

Лейкоцитоз Leukocytosis	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
$< 20 \times 10^9/\text{л}$	99 (27,0 %)	161 (43,9 %)
$\geq 20 \times 10^9/\text{л}$	36 (9,8 %)	71 (19,3 %)
Всего Total	135 (36,8 %)	232 (63,2 %)

Важным фактором прогноза и риск-стратифицирующим критерием является ответ на 8-й день терапии, оцениваемый по абсолютному числу бластных клеток в периферической крови. Данный показатель был представлен у 361 (88,5 %) больного (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика ответа на 8-й день терапии ОЛЛ

Table 4. Characteristics of the response on the 8th day of therapy ALL

Абсолютное число бластов Absolute number of blasts	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors		В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
$< 1 \times 10^9/\text{л}$	116	85,9	209	92,5
$> 1 \times 10^9/\text{л}$	19	14,1	17	7,5
Всего Total	135	100	226	100

Следовательно, плохой ответ на преднизолон на 8-й день терапии отмечался почти в 2 раза чаще при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (14,1 % против 7,5 %; $p = 0,04$).

Следующей прогностически значимой контрольной точкой является оценка ответа на 15-й день терапии. По результатам костномозговой пункции на 15-й день программной полихимиотерапии у 326 (79,9 %) пациентов отмечен ответ М-1, у 34 (8,3 %) — М-2 и ответ М-3 констатирован у 21 (5,1 %) ребенка. У 27 (6,6 %) больных не удалось получить данные о цитологическом ответе на 15-й день лечения (табл. 5).

Таблица 5. Распределение больных ОЛЛ по цитологическому ответу на 15-й день терапии

Table 5. Distribution of ALL patients by cytological response on the 15th day of therapy

Ответ Response	Число больных Number of patients	
	абс. abs.	%
М-1	326	79,9
М-2	34	8,3
М-3	21	5,1
Нет данных No data	27	6,6
Всего Total	408	100

В зависимости от линейной принадлежности бластных клеток ОЛЛ при В-ОЛЛ ответ М-1 на 15-й день терапии был достигнут у 223 (91,4 %) пациентов, тогда как при Т-ОЛЛ – у 103 (75,2 %). Ответ М-2 отмечался у 12 (4,9 %) больных В-ОЛЛ и у 22 (16,0 %) детей с Т-ОЛЛ. М-3 несколько чаще регистрировался при Т-ОЛЛ – в 12 (8,8 %) случаях, тогда как при В-ОЛЛ – в 9 (3,7 %) (табл. 6).

Таблица 6. Корреляция ответа на 15-й день терапии и иммунологического варианта ОЛЛ

Table 6. Correlation of the response on the 15th day of therapy and the immunological variant of ALL

Лейкоцитоз <i>Leukocytosis</i>	Т-ОЛЛ <i>ALL of T-linear precursors</i>	В-ОЛЛ <i>ALL of B-linear precursors</i>
М-1	103 (75,2 %)	223 (91,4 %)
М-2	22 (16,0 %)	12 (4,9 %)
М-3	12 (8,8 %)	9 (3,7 %)
Всего <i>Total</i>	137	244

Частота достижения полной клинико-гематологической ремиссии к 33-му дню терапии была высокой и отмечена у 401 (98,3 %) больного. Лишь в 7 (1,7 %) случаях полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута не была (рис. 1).

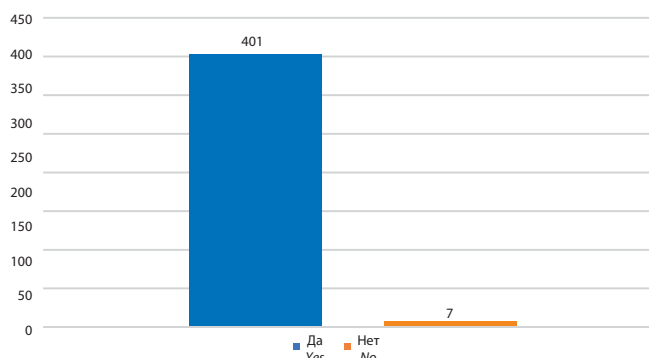


Рис. 1. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от достижения полной клинико-гематологической ремиссии на 33-й день терапии

Fig. 1. Distribution of patients with ALL by complete clinical and hematological remission on the 33rd day of therapy

При анализе выживаемости всей группы больных, получивших лечение по программе ALL IC-BFM 2002, 15-летняя БСВ составила $83,7 \pm 2,1\%$ (средний срок наблюдения – $181,41 \pm 3,6$ мес), БРВ – $88 \pm 1,8\%$ (средний срок наблюдения – $188,78 \pm 3,25$ мес), ОВ – $93,4 \pm 1,4\%$ (средний срок наблюдения – $199,36 \pm 2,43$ мес). Показатель индукционной летальности составил 0,5 % ($n = 2$), а смерть в ремиссии – 4,2 % ($n = 17$) (рис. 2–4).

На протяжении длительного времени Т-линейный иммунофенотип ОЛЛ считался фактором неблагоприятного прогноза. В настоящем исследовании также оказалось, что 15-летняя ОВ при Т-ОЛЛ достоверно хуже, чем в случаях В-ОЛЛ – $88,2 \pm 2,8\%$ (средний срок наблюдения – $190,41 \pm 4,8$ мес) против $97,8 \pm 1\%$

(средний срок наблюдения – $203,1 \pm 1,8$ мес), $p = 0,001$. Тем не менее, анализируя БСВ и БРВ в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток, достоверные раз-

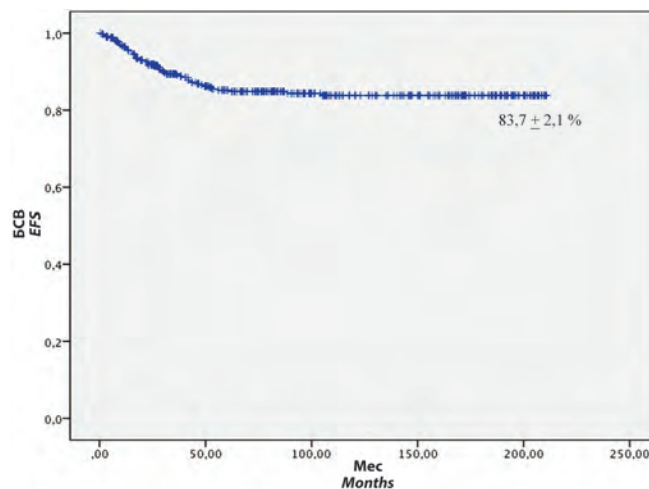


Рис. 2. БСВ при ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002

Fig. 2. EFS rate in ALL on ALL IC-BFM 2002 protocol

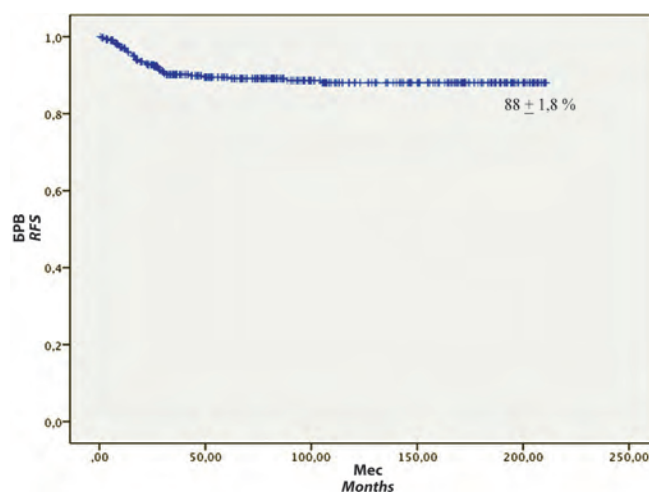


Рис. 3. БРВ при ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002

Fig. 3. RFS rate in ALL on ALL IC-BFM 2002 protocol

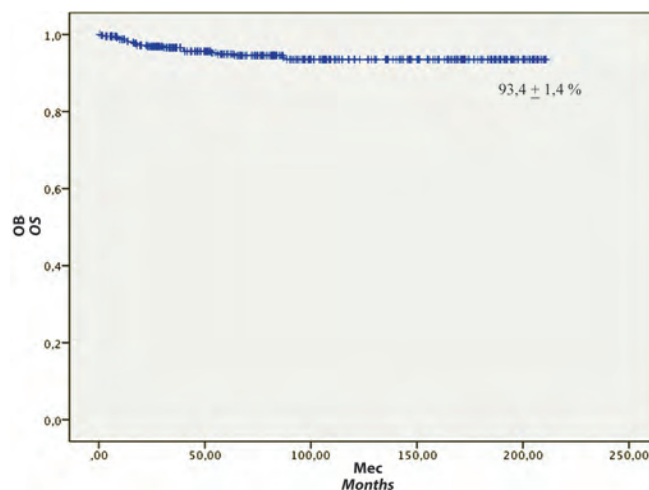


Рис. 4. ОВ при ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002

Fig. 4. OS rate in ALL on ALL IC-BFM 2002 protocol

личия не получены. Так, 15-летняя БСВ при В-ОЛЛ составила $83,8 \pm 3,4$ % (средний срок наблюдения – $180,3 \pm 4,7$ мес), тогда как при Т-ОЛЛ – $81,5 \pm 3,3$ % (средний срок наблюдения – $176 \pm 6,1$ мес), $p = 0,6$. Пятнадцатилетняя БРВ оказалась $86,5 \pm 3,0$ % (средний срок наблюдения – $184,8 \pm 4,4$ мес) у больных В-ОЛЛ и $87,9 \pm 2,8$ % (средний срок наблюдения – $186,9 \pm 5,4$ мес) у пациентов с Т-ОЛЛ, $p = 0,7$ (табл. 7).

Таблица 7. Показатели выживаемости больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа, средний срок наблюдения – 15 лет ($p = 0,6$)

Table 7. Survival rates of patients with ALL by immunophenotype, average follow-up period – 15 years ($p = 0,6$)

Показатель Indicator	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
БСВ EFS	$81,5 \pm 3,3$ %	$83,8 \pm 3,4$ %
БРВ RFS	$87,9 \pm 2,8$ %	$86,5 \pm 3,0$ %
ОВ OS	$88,2 \pm 2,8$ %	$97,8 \pm 1$ %

Ответ на 8-й день терапии в течение многих десятилетий был важным прогностическим фактором. При анализе результатов терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 в зависимости от ответа на 8-й день лечения было показано, что у больных с «хорошим ответом» на преднизолон 15-летняя БСВ составила $86,2 \pm 2,1$ %, БРВ – $90,6 \pm 1,8$ % и ОВ – $94 \pm 1,5$ %. У детей с «плохим ответом» показатели выживаемости статистически не различались: БСВ – $66,4 \pm 8,9$ %, БРВ – $77,7 \pm 7,5$ %, ОВ – $80,9 \pm 3,1$ % (рис. 5–7).

При оценке 15-летней БСВ в зависимости от ответа на 15-й день терапии оказалось, что наилучшие результаты получены в группе больных с ответом М-1 – $84,1 \pm 2,3$ %. При М-2-ответе БСВ составила $79,6 \pm 7,5$ %, тогда как при М-3 – $70,8 \pm 10,1$ % (рис. 8).

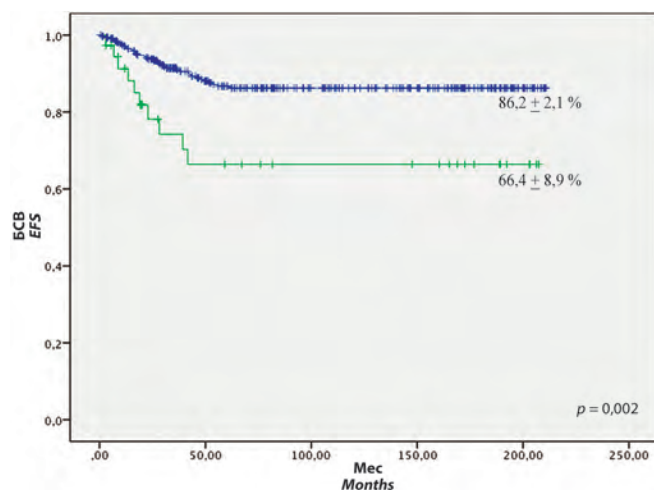


Рис. 5. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии

Fig. 5. EFS rate in patients with ALL depending on the response to prednisone on the 8th day of therapy

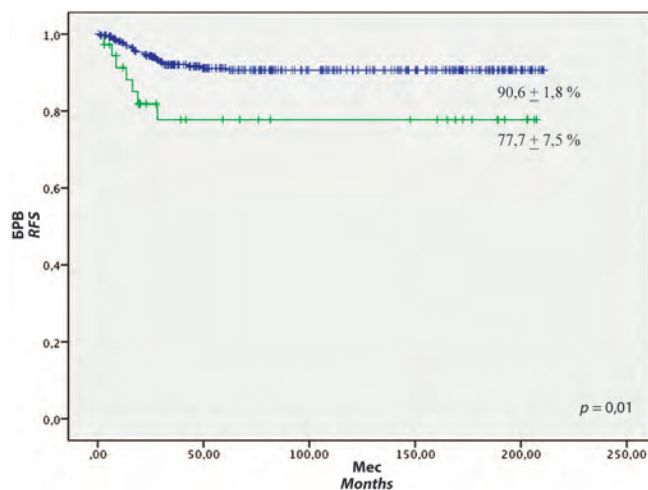


Рис. 6. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии

Fig. 6. RFS rate in patients with ALL depending on the response to prednisone on the 8th day of therapy

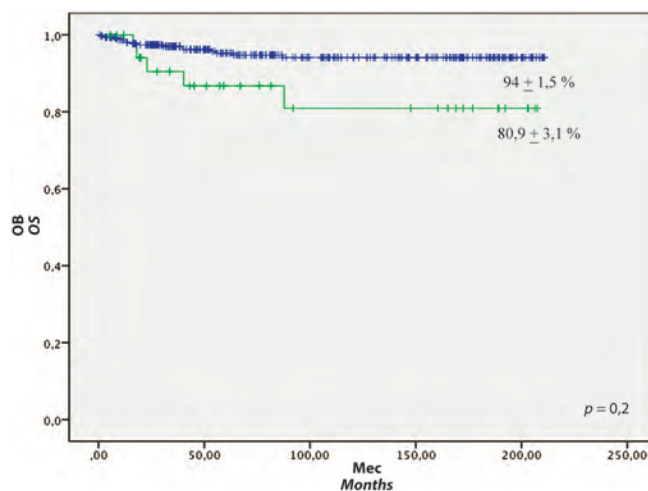


Рис. 7. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии

Fig. 7. OS rate in patients with ALL depending on the response to prednisone on the 8th day of therapy

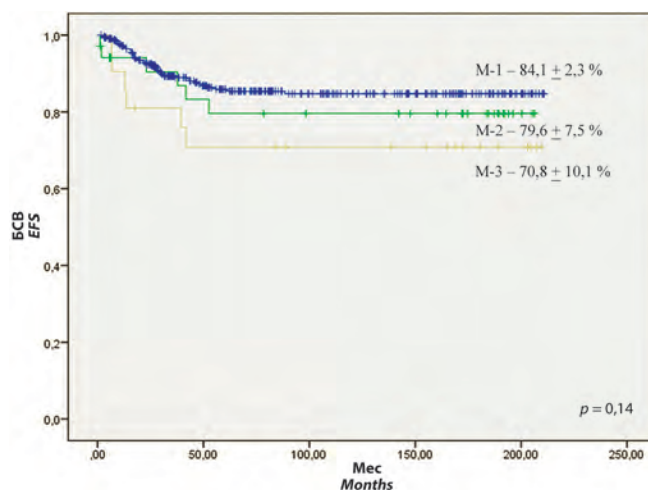


Рис. 8. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии

Fig. 8. EFS rate in patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy

БРВ больных ОЛЛ оказалась наиболее высокой при достижении на 15-й день терапии ответов М-2 и М-1 – $97,1 \pm 2,9\%$ (средний срок наблюдения – $187,7 \pm 3,7$ мес) и $87,5 \pm 2,1\%$ (средний срок наблюдения – $200,2 \pm 5,9$ мес) соответственно, тогда как при М-3-ответе – $81 \pm 8,6\%$ (средний срок наблюдения – $171 \pm 17,1$ мес) ($p = 0,2$) (рис. 9).

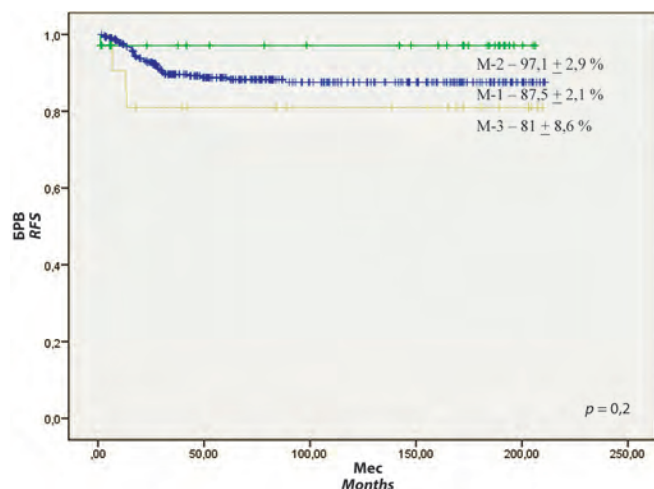


Рис. 9. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии

Fig. 9. RFS rate in patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy

ОВ у детей с ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии составила $95,5 \pm 1,3\%$ для ответа М-1 (средний срок наблюдения – $202,6 \pm 2,3$ мес), для ответа М-2 – $79,6 \pm 7,5\%$ (средний срок наблюдения – $171,5 \pm 12,9$ мес), для ответа М-3 – $83,8 \pm 8,7\%$ (средний срок наблюдения – $183,8 \pm 13,7$ мес), $p = 0,8$ (рис. 10).

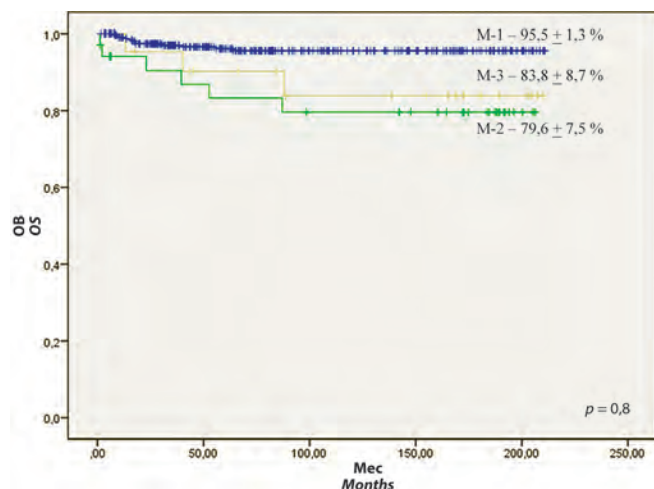


Рис. 10. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии

Fig. 10. OS rate in patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy

БСВ зависела от линейной принадлежности бластных клеток и ответа на 15-й день индукции.

Так, 15-летняя БСВ при Т-ОЛЛ в случае достижения М-1-ответа на 15-й день лечения составила $85,3 \pm 3,5\%$, М-2 – $72,2 \pm 9,5\%$ и М-3 – $66,7 \pm 13,6\%$ (табл. 8).

Таблица 8. Показатели выживаемости больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии, средний срок наблюдения – 15 лет ($p = 0,6$)

Table 8. Survival rates of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy, average follow-up period – 15 years ($p = 0.6$)

Показатель Indicator	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors			В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors		
	M-1	M-2	M-3	M-1	M-2	M-3
БСВ EFS	$85,3 \pm 3,5\%$	$72,2 \pm 9,5\%$	$66,7 \pm 13,6\%$	$83 \pm 3,4\%$	100 %	$77,8 \pm 13,9\%$
БРВ RFS	$87,3 \pm 3,3\%$	$95,2 \pm 4,4\%$	$83,8 \pm 10,8\%$	$86,4 \pm 3,1\%$	100 %	$77,8 \pm 13,9\%$
ОВ OS	$92,0 \pm 2,7\%$	$72,7 \pm 9,5\%$	$80,5 \pm 11,9\%$	$97,8 \pm 1,1\%$	100 %	$88,9 \pm 10,5\%$

Показатели 15-летней БРВ оказались максимально приближены к таковым при анализе БСВ. Так, в группе больных В-ОЛЛ с М-2-ответом все пациенты живы (100 %). При М-1-ответе БРВ составила $86,4 \pm 3,1\%$, а при М-3 – $77,8 \pm 13,9\%$. Пятнадцатилетняя ОВ больных В-ОЛЛ оказалась максимально высокой: при М-2-ответе все пациенты живы (100 %), а при М-1-ответе ОВ составила $97,8 \pm 1,1\%$. Достоверно ниже ОВ была у больных с М-3-ответом на 15-й день терапии – $88,9 \pm 10,5\%$ (см. табл. 6).

БСВ у детей с ОЛЛ с учетом ответа на 33-й день терапии составила $84,1 \pm 2,3\%$ при М-1 (средний срок наблюдения – $182,2 \pm 4$ мес), при М-2 – $82,4 \pm 6,5\%$ (средний срок наблюдения – $176,4 \pm 11,3$ мес), а М-3 – $50 \pm 17,7\%$ (средний срок наблюдения – $74,36 \pm 22,7$ мес) ($p = 0,001$) (рис. 11). БРВ у больных, достигших М-2-ответа, оказалась $93,8 \pm 4,2\%$ (средний срок наблюдения – $188,9 \pm 3,6$ мес), М-1 – $88,2 \pm 2\%$ (средний срок наблюдения – $197,1 \pm 7,8$ мес) и М-3 – $50 \pm 17,7\%$ (средний срок наблюдения – $73,9 \pm 27,7$ мес) ($p = 0,001$) (рис. 12).

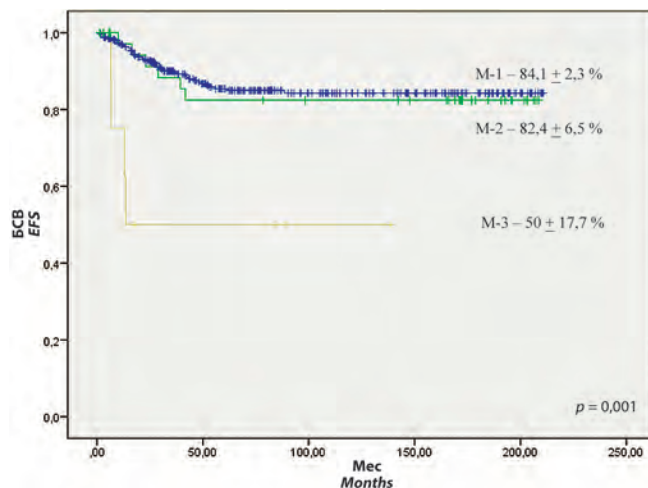


Рис. 11. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 33-й день терапии

Fig. 11. EFS rate in patients with ALL depending on the response on the 33rd day of therapy

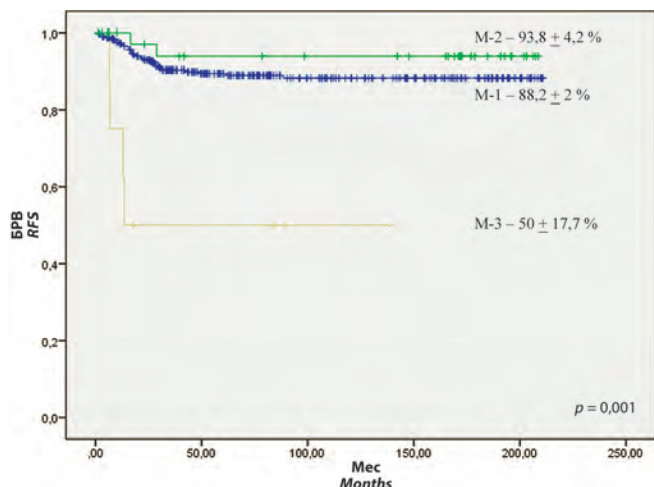


Рис. 12. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 33-й день терапии

Fig. 12. RFS rate in patients with ALL depending on the response on the 33rd day of therapy

ОВ в группе больных с М-1-ответом на 33-й день терапии оказалась $94,8 \pm 1,5$ % (средний срок наблюдения – $201,8 \pm 11,3$ мес), с М-3 – $87,5 \pm 11,7$ % (средний срок наблюдения – $173,74 \pm 11,9$ мес) и с М-2 – $80 \pm 6,8$ % (средний срок наблюдения – $123 \pm 14,6$ мес), $p = 0,03$ (рис. 13).

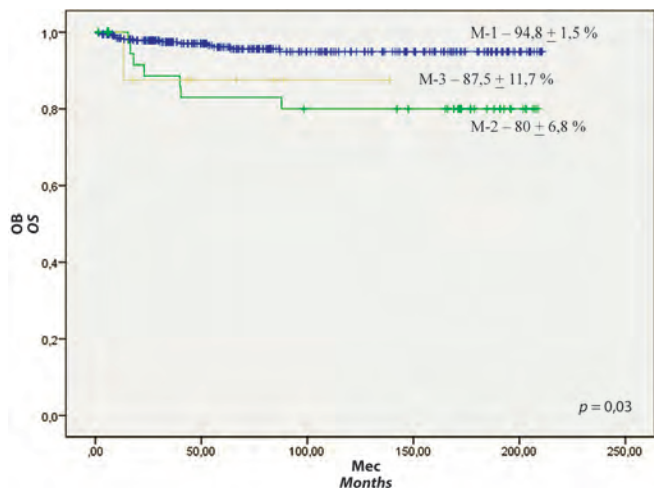


Рис. 13. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 33-й день терапии

Fig. 13. OS rate in patients with ALL depending on the response on the 33rd day of therapy

Статистически незначимая разница в показателях ОВ между больными с М-2- и М-3-ответами на 33-й день терапии, вероятно, обусловлена оценкой костномозговой ремиссии в локальных лабораториях без пересмотра в референс-центре. Анализ 15-летней ОВ при ОЛЛ в зависимости от линейной принадлежности опухолевого клона показал, что при Т-ОЛЛ и М-1-ответе на 33-й день лечения она составила $86,1 \pm 3,5$ %, тогда как при М-2-ответе – $76,2 \pm 9,3$ % и М-3-ответе – $79,3 \pm 8,9$ %. При В-ОЛЛ и ответе М-1 на 33-й день терапии ОВ была $97,9 \pm 1,1$ %, при М-2 – $84,2 \pm 6,8$ % и М-3 – $89,1 \pm 10,2$ %.

Возраст больного, инициальный лейкоцитоз, наличие транслокаций t(9;22) или t(4;11), а также ответ на терапию лежат в основе выделения прогностических групп риска. При анализе ОВ, БСВ и БРВ больных с учетом группы риска были получены следующие результаты: 15-летняя БСВ в группе стандартного риска составила $83,5 \pm 2,3$ % (средний срок наблюдения – $180,8 \pm 4,0$ мес), БРВ – $88,4 \pm 1,9$ % (средний срок наблюдения – $189,3 \pm 3,5$ мес) и ОВ – $92,8 \pm 1,7$ % (средний срок наблюдения – $198,6 \pm 2,7$ мес). Среди пациентов группы среднего риска БСВ была $88,8 \pm 5,0$ % (средний срок наблюдения – $189,3 \pm 7,6$ мес), БРВ – $90,6 \pm 4,7$ % (средний срок наблюдения – $192,8 \pm 6,9$ мес) и ОВ – $96,2 \pm 2,6$ % (средний срок наблюдения – $200,1 \pm 4,9$ мес). У больных из группы высокого риска БСВ составила $70,6 \pm 12,8$ % (средний срок наблюдения – $72,9 \pm 11,3$ мес), БРВ – $70,6 \pm 12,9$ % (средний срок наблюдения – $72,9 \pm 11,3$ мес) и ОВ – $91,7 \pm 8$ % (средний срок наблюдения – $91,9 \pm 6,8$ мес) (рис. 14–16).

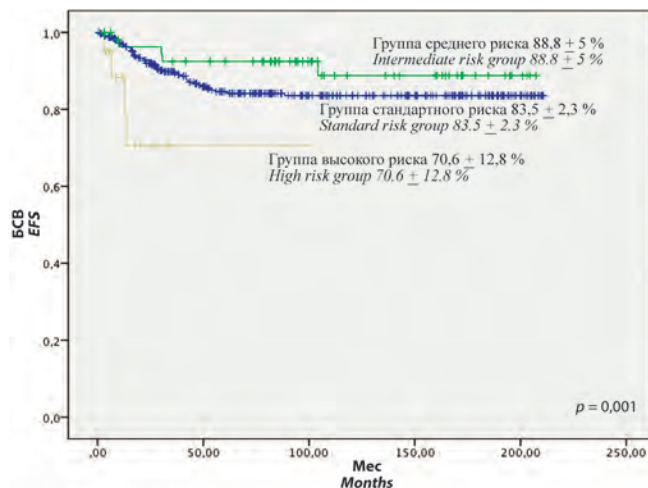


Рис. 14. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 14. EFS rate in patients with ALL depending on the prognostic risk group

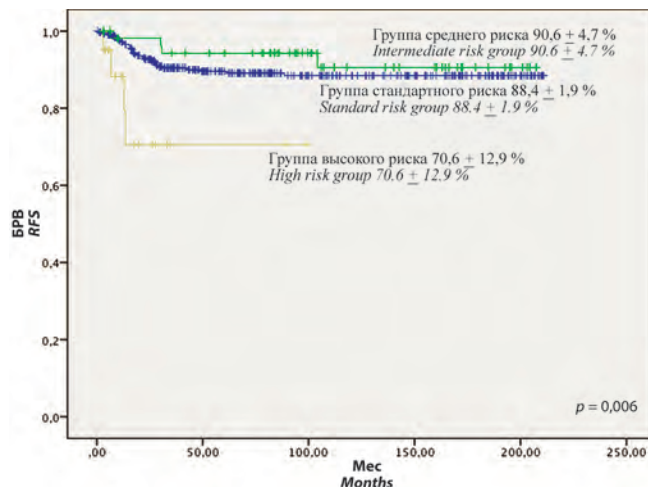


Рис. 15. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 15. RFS rate in patients with ALL depending on the prognostic risk group

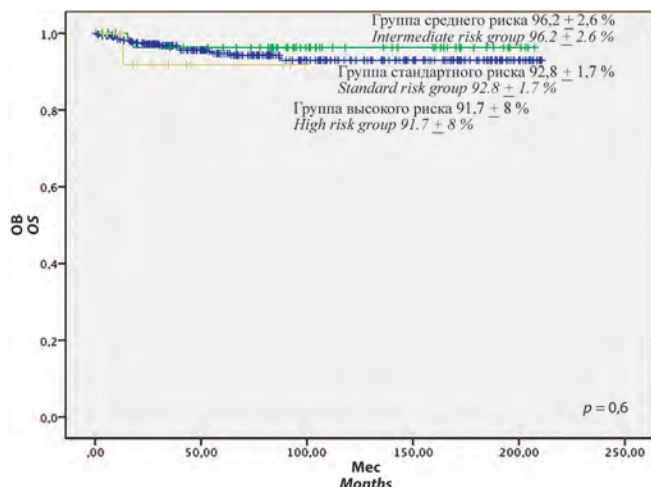


Рис. 16. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 16. OS rate in patients with ALL depending on the prognostic risk group

Проведение риск-адаптированной терапии, рекомендованной протоколом ALL IC-BFM 2002, позволяет получить высокие показатели многолетней ОВ, даже в группе больных высокого риска — 91,7 ± 8 %.

Заключение

За 70 лет совершенствования протоколов терапии ОЛЛ у детей многолетняя ОВ больных повысилась с 1,2 до 90,7 % [13]. Одна из ведущих мировых научных групп, внесшая неоспоримый вклад в разработку и внедрение современных программ лечения ОЛЛ, — BFM. Протокол ALL IC-BFM 2002 используется во многих странах мира. Признавая высокую эффективность терапии ОЛЛ по протоколам, разработанным группой BFM, создаются региональные научные группы, обобщающие и анализирующие результаты терапии. Такие группы работают в Германии, Австрии, Греции, Польше, Латинской Америке и других странах. В России с начала 1990-х годов проводится лечение ОЛЛ у детей по протоколам группы BFM. Оценка эффективности протокола ALL IC-BFM 2002 в рамках ретроспективного мультицентрового исследования стала целью настоящей работы.

В течение 2020–2021 гг. проводился сбор медицинской информации по пациентам детского и подросткового возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, лечение которых проводилось по протоколу ALL IC-BFM 2002. В статистический анализ были включены данные по 408 больным, которым был полностью проведен протокол ALL IC-BFM 2002 с соблюдением режима, доз и кратности введения химиопрепаратов. Результаты инициальной диагностики ОЛЛ обсуждались в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а в ряде случаев — с центральной командой протокола BFM (Германия).

В процессе анализа данных у подавляющего большинства больных удалось оценить ключевые характеристики ОЛЛ, ответ на терапию и статус на 01.06.2021 (дата оценки выживаемости). Тем не менее у 10,1 % пациентов не удалось получить данные об инициальном лейкоцитозе, а у 11,5 % об ответе на 8-й день терапии. Кроме того, незначительное снижение выживаемости для больных ОЛЛ группы стандартного риска по сравнению с мировыми данными, скорее всего, является результатом неточности в процессе стратификации на группы риска. Но, несмотря на данные погрешности исследования, полученные результаты лечения впечатляют: 15-летняя ОВ детей с ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002 составила 93,4 ± 1,4 %, а БСВ — 83,7 ± 2,1 %, что соответствует ведущим мировым клиникам.

Таким образом, протокол ALL IC-BFM 2002 является высокоэффективным и воспроизводимым не только в федеральных, но и в региональных клиниках России. Создание BFM Russian Group — обобщающей, анализирующей и курирующей проведение протоколов группы BFM в России — позволит получать более полную клинико-лабораторную информацию о больных, оказывать консультативную помощь практикующим врачам, проводящим терапию ОЛЛ по протоколам группы BFM, в стратификации больных на прогностические группы риска, оценке ответа на лечение, а также в вопросах сопроводительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):5–15. [Rumyantsev A.G. Evolution of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological and organizational aspects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(1):5–15. (In Russ.)].
2. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Leukemia research: advances in cell biology and treatment. Murphy S.B., Gilbert J.R., eds. New York: Elsevier Science Publishing, 1983. Pp. 189–201.
3. Aur R.J., Simone J., Hustu H.O., Walters T., Borella L., Pratt C., Pinkel D. Central nervous system therapy and combination chemotherapy in childhood lymphocytic leukemia. Blood 1971;37(3):272–81.
4. Riehm H., Gadner H., Henze G. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970–1981). In: Leukemia research: advances in cell biology and treatment. Murphy S.B., Gilbert J.R., eds. New York: Elsevier Science Publishing, 1983. Pp. 251–63.
5. Langermann H.J., Henze G., Wulf M., Riehm H. Estimation of tumor cell mass in childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and practical application. Klin Padiatr 1982;194(4):209–13. doi: 10.1055/s-2008-1033807.
6. Riehm H., Feickert H.J., Schrappe M., Henze G., Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. Haematol Blood Transfus 1987;30:139–46. doi: 10.1007/978-3-642-71213-5_21.
7. Moricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G., Schrauder A., Gadner H., Ludwig W.D., Ritter J., Harbott J., Mann G., Klingebiel T., Zintl F., Niemeyer C., Kremens B., Niggli F., Niethammer D., Welte K., Stanulla M., Odenwald E., Riehm H., Schrappe M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010;24(2):265–84. doi: 10.1038/leu.2009.257.
8. Sullivan M.P., Chen T., Dymont P.G., Hvizdala E., Steuber C.P. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. Blood 1982;60(4):948–58. PMID: 6956376.
9. Bleyer W.A., Coccia P.F., Sather H.N., Level C., Lukens J., Niebrugge D.J., Siegel S., Littman P.S., Leikin S.L., Miller D.R. Reduction of central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. J Clin Oncol 1983;1(5):317–25. doi: 10.1200/JCO.1983.1.5.317.
10. Meadows A.T., Baum E., Fossati-Bellani F., Green D., Jenkin R.D., Marsden B., Nesbit M., Newton W., Oberlin O., Sallan S.G. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol 1985;3(4):532–8. doi: 10.1200/JCO.1985.3.4.532.
11. Conter V., Aricò M., Basso G., Biondi A., Barisoni E., Messina C., Parasole R., De Rossi G., Locatelli F., Pession A., Santoro N., Micalizzi C., Citterio M., Rizzari C., Silvestri D., Rondelli R., Lo Nigro L., Ziino O., Testi A.M., Masera G., Valsecchi M.G. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. Leukemia 2010;24(2):255–64. doi: 10.1038/leu.2009.250.
12. Volejnikova J., Jarosova M., Pospisilova D., Novak Z., Vrbkova J., Hajdich M., Mihal V. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. Neoplasma 2016;63(3):456–61. doi: 10.4149/316_150910N482.
13. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żołnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. Anticancer Res 2019;39(9):5203–7. doi: 10.21873/anticancer.13717.

Статья поступила в редакцию: 06.09.2021. Принята в печать: 24.09.2021.
Article was received by the editorial staff: 06.09.2021. Accepted for publication: 24.09.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-71-78>

Механизмы действия стволовых клеток: реальность и гипотезы

Д.А. Кудлай¹⁻³, Д.А. Иволгин⁴¹АО «ГЕНЕРИУМ»; 123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, 10; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ООО «Покровский банк стволовых клеток»; 199106, Санкт-Петербург, Большой просп. Васильевского острова, 85, лит. К**Контактные данные:** Дмитрий Анатольевич Кудлай D624254@gmail.com

Несмотря на многолетнюю историю изучения стволовых клеток (СК), механизмы их действия до сих пор не до конца понятны. Классическим примером может служить описанное негематологическое действие гемопоэтических СК (ГСК), предположительно за счет способности к трансдифференцировке и слиянию. В фокусе клинического применения в рамках регенеративной медицины находятся мезенхимальные стромальные клетки (МСК), причем понимание путей реализации их регенеративного потенциала существенно эволюционировало. МСК были открыты и описаны как структурная единица ниши ГСК, отвечающая за репарацию соединительной ткани методом дифференцировки. Однако впоследствии выяснилось, что они являются регулятором разнообразных процессов в организме в целом. К таким процессам относятся противовоспалительный, антифибротический, иммуномодулирующий эффекты, реализующиеся различными путями. Среди этих путей уже определен паракринный механизм — выделение различных факторов роста, экзосом и микровезикул, механизм прямого переноса митохондрий и других клеточных органелл от клетки к клетке при помощи туннелирующих нанотрубок, механизм эффероцитоза. Одним из последних открытий в этой области было иммуномодулирующее действие апоптотических МСК.

В целом изучение механизмов действия СК является живой, развивающейся областью науки, в которой еще не скоро будет сказано последнее слово.

Ключевые слова: мезенхимальная стромальная клетка, трансдифференцировка, слияние клеток, паракринный эффект, эффероцитоз, туннелирующие нанотрубки

Для цитирования: Кудлай Д.А., Иволгин Д.А. Механизмы действия стволовых клеток: реальность и гипотезы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):71–8.

Mechanisms of stem cells action: reality and hypotheses

D.A. Kudlay¹⁻³, D.A. Ivolgin⁴¹JSC «GENERIUM»; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8–2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;³National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;⁴Pokrovskii Bank Stvolovyh Kletok; lit. K, 85 Bolshoy Prosp. Vasil'yevskogo ostrova, Saint-Petersburg, 199106, Russia

Despite the long history of stem cells studying, the mechanisms of their action are still not fully understood. A classic example is the described non-hematological effect of hematopoietic stem cells (HSC), presumably due to the ability to transdifferentiation and cell fusion. The focus of clinical application in the field of regenerative medicine is mesenchymal stromal cells (MSC), and the understanding of the ways of implementfnion of their regenerative potential has evolved significantly. MSC were discovered and described as a structural unit of the HSC niche responsible for the repair of connective tissue through differentiation. However, it later turned out that they are a regulator of various processes in the body as a whole. These processes include anti-inflammatory, antifibrotic, and immunomodulatory effects, which are realized in various ways. Among these pathways, the paracrine mechanism has already been identified — the release of various growth factors, exosomes and microvesicles, the mechanism of direct transfer of mitochondria and other cellular organelles from cell to cell using tunneling nanotubes, the mechanism of efferocytosis. One of the latest discoveries in this field was the immunomodulatory effect of apoptotic MSC.

In general, the study of the stem cells mechanisms of action is a living, developing field of science in which the last word will not be said soon.

Key words: mesenchymal stromal cell, transdifferentiation, cell fusion, paracrine effect, efferocytosis, tunneling nanotubes

For citation: Kudlay D.A., Ivolgin D.A. Mechanisms of stem cells action: reality and hypotheses. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):71–8.

Информация об авторах

Д.А. Кудлай: д.м.н., вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ», профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ГНЦ «Институт иммунологии», e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Д.А. Иволгин: к.м.н., медицинский директор ООО «Покровский банк стволовых клеток», e-mail: ida59m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8073-5944>

Information about the authors

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

D.A. Ivolgin: Cand. of Sci. (Med.), Medical Director Pokrovskii Bank Stvolovyh Kletok, e-mail: ida59m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8073-5944>

Вклад авторов

Д.А. Кудлай: разработка дизайна обзорно-аналитического исследования, редактирование и переработка рукописи
Д.А. Иволгин: анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы, сбор и систематизация данных, оформление рукописи

Authors' contributions

D.A. Kudlay: development of the design of a review and analytical study, editing and processing of the manuscript

D.A. Ivolgin: analysis and generalization of literature data, collection of literature data, collection and systematization of data, preparation of the manuscript

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

Сегодня история клинического использования стволовых клеток (СК) различных типов насчитывает более 50 лет. В течение всего этого периода развивалось понимание научным медицинским сообществом механизмов, лежащих в основе тех или иных эффектов СК, причем некоторые парадигмы претерпевали существенные изменения. Два основных типа СК, чье применение в клинической практике изучается уже многие годы, это гемопоэтические СК (ГСК) [1] и мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки (МСК).

С 60-х годов прошлого века трансплантация ГСК стала ключевой терапевтической стратегией в борьбе с гематологическими нарушениями. Однако позднейшие исследования показали, что ГСК могут успешно применяться и при негематологических заболеваниях, реализуя свои эффекты через совершенно другие механизмы (трансдифференцировка и/или слияние).

Клиническое применение МСК за счет их способности дифференцироваться в различные линии мезенхимальных тканей, таких как остеобласты, хондроциты и адипоциты, нацеливалось на лечение серьезных травм и заболеваний соединительной ткани [2]. Первоначально предполагалось, что после введения МСК в сосудистое русло они будут мигрировать в места повреждения, приживаться и дифференцироваться в функциональные клетки, приводя к регенерации поврежденной соединительной ткани. Однако результаты многих исследований на животных и на людях, проведенных за последние несколько десятилетий, бросили вызов этой классической парадигме, демонстрируя эффективность при лечении различных заболеваний, не объяснимую с точки зрения замещения тканей.

Цель настоящего обзора состоит в исследовании изменений классического взгляда на механизмы дей-

ствия СК и ключевых достижений и важных вопросов в этой быстро развивающейся области регенеративной медицины.

Трансдифференцировка и пластичность стволовых клеток. Слияние

Исследователи в настоящее время выделяют 3 составных части регуляции способности ГСК к самообновлению: клеточный метаболизм, контроль качества митохондрий и выбор направления дифференцировки [3]. Основным регулятором деятельности ГСК, в том числе и выбора направления дифференцировки, является ниша ГСК — сложная локальная тканевая микросреда, в которую наряду с собственно ГСК входит большое количество различных типов клеток, каждый из которых выполняет свою специфичную функцию. Важным структурным компонентом ниши является эндост, реализующий регуляторные функции посредством остеобластов, эндотелиальных клеток, МСК.

Кроме того, регулировать функцию ГСК/ниши может симпатическая нервная система через экспрессию CXCL12, немиелинизирующие Шванновские клетки за счет регуляции активации TGF- β , а также циркулирующие в крови сигналы дальнего действия (гормоны, гемопоэтические цитокины), интегрирующие активность СК с функцией организма в целом.

ГСК также могут использоваться в лечении негематологических заболеваний за счет участия в создании негемопоэтических тканей, которую определили как «пластичность» СК, что было продемонстрировано при регенерации печени, мозга, сердца, мышцы и поджелудочной железы с участием костномозговых клеток. Скорее всего, «пластичность» не является нормальной функцией ГСК в регенерации ткани в покое, а мобилизуется при тяжелой травме или селективном давлении.

Примеры трансдифференцировки приведены в исследованиях, показавших, что CD19 B220 В-клетки могут генерировать макрофаги в условиях миелиной культуры [4], а про-Т-клетки способны образовывать макрофаги в кондиционированной среде [5], скорее всего, благодаря благоприятному микроокружению, а именно цитокинам и межклеточному контакту.

Спонтанное физиологическое слияние клеток — процесс, регулируемый во времени и пространстве, необходимый для программирования или дифференцировки некоторых типов клеток [6], что может обеспечить регулируемую передачу транскрипционного контроля, необходимого для управления дифференцировкой СК или клеток-предшественников для восстановления тканей.

Слияние клеток происходит, когда плазматические мембраны соседних клеток сливаются, образуя многоядерную клетку. Для этого липидные двухслойные клеточные мембраны должны войти в очень близкий контакт — в диапазоне нескольких Ангстрем. Затем один или оба двойных слоя должны быть каким-то образом дестабилизированы, индуцируя их локализованную перестройку. Если дестабилизированы оба двойных слоя, образуется водный мостик и цитоплазматическое содержимое обеих клеток смешивается.

Дестабилизация мембран может произойти в результате физического напряжения (например, электрофузия) или химического вмешательства (например, при воздействии полиэтиленгликоля). В природе для дестабилизации клеточных мембран и последующего их слияния используют активацию специфических интегральных мембранных белков — фузогенов. Наиболее полно охарактеризованными фузогенами являются гемагглютинин гриппа (НА) и оболочечный белок вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1 Env). Оба белка слияния гидрофобны, но НА активируется во время эндоцитоза при рН кислой среды, в то время как ВИЧ-1 Env действует при нейтральной рН.

Действительно ли существует пластичность или трансплантированная СК сливается с резидентными клетками ткани? Самые последние исследования пластичности утверждают, что оба ответа могут быть правдой — СК могут сливаться *in vivo* так же, как независимо трансдифференцироваться *in vivo*.

Аргументы как за, так и против того, что пластичность может быть обусловлена слиянием, получены P.N. Newsome et al. [7], трансплантировавших клетки пуповинной крови человека облученным NOD/SCID мышам. Кроме печени доказательства слияния были представлены и в нейронах Пуркинье и в кардиомиоцитах.

Таким образом, слияние не является тканеспецифичным, а скорее специфичным для определенных типов клеток в пределах данной ткани. Для гепатоцитов и кардиомиоцитов ранее было описано наличие 2 ядер или более, также было показано, что клетки

Пуркинье могут быть полиплоидными, причем метод, с помощью которого эти клетки становятся полиплоидными, — слияние клеток или неполное деление, не был определен. То есть слияние СК с другими типами клеток (гепатоциты, кардиомиоциты и клетки Пуркинье) легко могло бы быть способом, с помощью которого они приобретают свое нормальное полиплоидное состояние. Соответственно, типы клеток, в которых никакого слияния не наблюдалось (клетки поджелудочной железы, эндотелиальные клетки), как правило, диплоидные и, следовательно, не могут быть партнерами для слияния с ГСК.

Убедительные доказательства, подтверждающие, что пластичность без слияния действительно возможна, также были продемонстрированы в исследовании формирования кровеносных сосудов из ГСК донора после трансплантации [8], что может свидетельствовать об имеющемся у клеток костного мозга (КМ) потенциале гемангиобласта.

Паракринные эффекты. Иммуномодуляция

Современные гипотезы указывают на то, что МСК оказывают лечебное воздействие на поврежденные ткани/органы, используя способы восстановления и репарации, повышающие жизнеспособность и/или пролиферацию клеток, снижающие апоптоз клеток и в некоторых случаях модулирующие иммунный ответ, а не за счет долгосрочного приживления и дифференцировки. Такие модели действия МСК включают в себя паракринную активность секретируемых факторов роста, цитокинов и гормонов, межклеточные взаимодействия, опосредованные туннельными нанотрубками (ТНТ), и высвобождение внеклеточных везикул (ВВ), содержащих репаративные пептиды/белки, мРНК и микроРНК (табл. 1) [9].

Первые свидетельства активного смягчения МСК иммунных реакций появились в результате анализа реакции смешанных лимфоцитов (СКЛ-реакция), выполненные *ex vivo*, которые показали, что экспансия Т-клеток может быть ингибирована добавлением к СКЛ МСК.

В работе S. Aggarwal et al. [10] было высказано предположение, что сдвиг в соотношении Т-хелперных (Th) клеток из провоспалительного подтипа Th1 к противовоспалительному подтипу Th2, сопровождающийся дифференцировкой наивных Т-клеток в иммунорегуляторные Treg, происходил за счет секреции PGE2 и связанных с ним факторов через усиление синтеза дендритными клетками IL-10 с одновременным снижением секреции фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-12. Кроме того, было показано, что МСК могут индуцировать апоптоз воспалительных Т-клеток через активацию оси лиганда Fas—Fas, ингибировать пролиферацию Т-клеток через синтезированную МСК индолеамин-2,3-диоксигеназу (IDO), катализирующую превращение триптофана в кинуренин. В сериях экспериментов R.S. Waterman et al. [11] сообщалось, что кратковременная стиму-

Таблица 1. Уровни цитокинов и факторов роста в кондиционной среде МСК ПК и фибробластов [9]**Table 1.** Levels of cytokines and growth factors in the conditioned environment of PC MSCs and fibroblasts [9]

Цитокин Cytokine	Метод исследования Research method	Кондиционная среда (пг/мл) Conditioned medium (pg/ml)	
		МСК ПК (n = 3) PC MSCs (n = 3)	Фибробласты (n = 3) Fibroblasts (n = 3)
BDNF	ИФА	13900,25 ± 2156,17	ND
SDF-1	ИФА	770,63 ± 45,36 ^a	7,44 ± 8,23
IGF	ИФА	871,28 ± 80,29 ^a	27 ± 11,43
VCAM-1	ИФА	549,24 ± 63,22	N/A
TGF-β	ИФА	4330,36 ± 798,19 ^a	1605,86 ± 335,36
HGF	ИФА	643,05 ± 31,91	N/A
VEGF	LC	224,06 ± 47,42	340,75 ± 117,09 ^c
EGF	LC	< 5,4 ± 0,00	< 3,6 ± 0,00
FGF-2	LC	59,55 ± 13,64 ^b	28,9 ± 9,15
PDGF-BB	LC	38,05 ± 9,05	29,1 ± 12,21
IL-10	LC	< 4,00 ± 0,00	1,66 ± 0,6
IL-S	LC	1444,6 ± 225,33 ^a	285,61 ± 172,00
IP-10	LC	34,8 ± 6,19 ^b	36,4 ± 15,17
TGF-α	LC	< 0,4 ± 0,00	ND
MCP-1	LC	13038,81 ± 1134,06 ^a	914,23 ± 213,06
SCF	LC	< 1,25 ± 0,00	ND

Примечание. Данные представлены в виде «Средняя ± стандартное отклонение»: ^a*p* < 0,001 и ^b*p* < 0,01 – по сравнению с группой фибробластов; ^c*p* < 0,01 – по сравнению с группой мезенхимальных мультипотентных клеток пупочного канатика (МСК ПК); ИФА – иммуноферментный анализ; LC (liquid-chip assay) – мультиплексный анализ; ND – не определялось; N/A – данные недоступны; BDNF – нейротрофический фактор мозга; SDF – фактор стромальной клетки; IGF – инсулиноподобный фактор роста; VCAM – молекула адгезии васкулярной клетки; TGF – трансформирующий фактор роста; HGF – фактор роста гепатоцитов; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EGF – эпидермальный фактор роста; PDGF-BB – фактор роста тромбоцитов-BB; IL – интерлейкин; IP – интерферон-гамма-индуцируемый протеин; MCP – моноцитарный хемотаксический протеин; SCF – фактор СК.

Note. Data are presented as “Mean ± standard deviation”: ^a*p* < 0.001 and ^b*p* < 0.01 – compared with the fibroblast group; ^c*p* < 0.01 – compared with the group of mesenchymal multipotent cells of the umbilical cord (PC MSCs); ИФА – linked immunosorbent assay; LC – liquid-chip assay; ND – not determined; N/A – data not available; BDNF – brain neurotrophic factor; SDF – stromal cell factor; IGF – insulin-like growth factor; VCAM – vascular cell adhesion molecule; TGF – transforming growth factor; HGF – hepatocyte growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; EGF – epidermal growth factor; PDGF-BB – platelet growth factor-BB; IL – interleukin; IP – interferon-gamma-inducible protein; MCP – monocytic chemotactic protein; SCF – SC factor.

ляция Toll-подобного рецептора (TLR)3 с помощью полиинозин-полицитидиловой кислоты (poly I:C) может стимулировать экспрессию МСК повышенных уровней IDO и PGE2.

Эффект способности МСК модулировать активность макрофагов был первоначально описан *ex vivo* с использованием культур макрофагов, стимулированных лигандами TLR, такими как липополисахарид (LPS), зимозан или poly I:C, имитировавшими последствия бактериальной или вирусной инфекции.

Сообщалось, что МСК модулируют пролиферацию, дифференцировку и секрецию иммуноглобулинов В-клетками без индукции апоптоза, что частично обусловлено паракринной активностью растворимых факторов, секретируемых МСК, или ингибирования

активности В-клеток за счет физического взаимодействия МСК с Т-клетками [12]. Основываясь на изучении мышинной модели аллергии, K. Nemeth et al. [13] сообщили, что TGF-β, выделяемый МСК, имеет решающее значение для подавления опосредованных В-клетками аллергических реакций *in vivo*. Иммуномодуляция МСК показала свою эффективность на различных моделях воспалительных заболеваний, включая артрит, болезнь Крона, рассеянный склероз, инфаркт миокарда, диабет, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжение роговицы (табл. 2).

Стимулирование выживания клеток с помощью мезенхимальных стволовых клеток

Однако МСК поддерживают выживание клеток не только за счет паракринного воздействия на иммунную систему, но и путем синтеза широкого спектра биологически активных субстанций-факторов роста, цитокинов и внеклеточного матрикса (ВКМ). Эффекты секрета МСК, обеспечивающие выживание других типов клеток, были впервые выявлены в ходе исследований долговременных культур КМ и эмбриональных клеток. Детальный анализ транскриптомики и протеомики МСК подтвердил, что они выделяют широкий ряд паракринных факторов, обычно называемых трофическими факторами или медиаторами, представляющих собой разнообразную группу растворимых пептидов и белков с широким спектром биологического действия, в том числе ускорения процессов самообновления клеток-предшественников, стимуляции ангиогенеза и минимизации апоптоза и/или воспаления.

Одними из лучших доказательств, подтверждающих косвенную роль МСК в репарации тканей/органов, являются исследования сердца при инфаркте [15], в которых описывались различные механизмы паракринной активности – опосредованные геном, кодирующим протеинкиназу В (Akt), связанным с ожогом белком (sFRP), ингибитором сигнального пути Wnt; секреция ангиогенных факторов, стромально-клеточного фактора-1 (SDF-1), а также Jagged/Notch сигналин.

Фиброз и регенерация

В то время как антифибротические эффекты МСК, вероятно, перекрываются с их противовоспалительными и ангиогенными свойствами, специфические механизмы остаются плохо изученными. Предполагается, что антифибротическое действие МСК, по-видимому, состоит из 4 этапов: 1) иммунная модуляция, 2) ингибирование TGF-β-опосредованной дифференцировки различных клеток в секретирующие ВКМ миофибробласты путем эпителиально-мезенхимального перехода, 3) ингибирование окислительного стресса и 4) ремоделирование матрикса [16]. Например, L.A. Ortiz et al. показали, что системное введение мышинных МСК ослабляло фиброз на модели блео-

Таблица 2. Иммуномодулирующий эффект МСК (животные модели) [14]

Table 2. Immunomodulatory effect of MSCs (animal models) [14]

Модель Model	Животные Animals	МСК MSCs		
		Источник Source	Эффект Effect	Механизм Mechanism
Астма Asthma	Balb/c и C57BL/6 мыши Balb/c and C57BL/6 mice	МСК КМ C57BL/6 мышей C57BL/6 mice BM-MSCs	Да Effect was shown	IFN-λ зависимый IFN-λ dependent
Астма Asthma	C57BL/6J мыши C57BL/6J mice	МСК КМ Balb/c мышей Balb/c mice BM-MSCs	Да Effect was shown	TGF-β
Аутоиммунная потеря слуха Autoimmune hearing loss	Balb/c мыши Balb/c mice	МСК ЖТ человека Human adipose tissue MSCs	Да Effect was shown	IL-10
Экспериментальный колит Experimental colitis	C57BL/6J мыши C57BL/6J mice	МСК десны человека Human gingival-MSCs	Да Effect was shown	IL-10, IDO
Радиационный проктит Radiation proctitis	SD крысы SD rat	МСК КМ SD крыс SD rat BM-MSCs	Да Effect was shown	Глюкокортикоид Glucocorticoid
Иммунная тромбоцитопения Immune thrombocytopenia	Balb/c мыши Balb/c mice	МСК ЖТ человека Human adipose tissue MSCs	Да Effect was shown	T-хелперы T helper cells
Экспериментальный аутоим- мунный энцефаломиелит Experimental autoimmune encephalomyelitis	C57BL/6 мыши C57BL/6 mice	МСК КМ C57BL/6 мышей C57BL/6J mice BM-MSCs	Да Effect was shown	IFN-λ
Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	DBA/1 мыши DBA/1 mice	МСК ЖТ человека Human adipose tissue MSCs	Да Effect was shown	Индукция Т-регуляторных клеток Inducing Treg cells
Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	DBA/1 мыши DBA/1 mice	МСК ПК человека Human umbilical cord-MSCs	Да Effect was shown	IL-10, IDO, TGF-β
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	NZB/W F1 мыши NZB/W F1 mice	МСК ПК человека Human umbilical cord-MSCs	Да Effect was shown	—
РТПХ GVHD	DBA/2 мыши DBA/2 mice	МСК ПК человека Human umbilical cord-MSCs	Да Effect was shown	IDO, TGF-β
Контактный дерматит Contact dermatitis	Balb/c мыши Balb/c mice	МСК десны человека Human gingival-MSCs	Да Effect was shown	PGE2
Астма Asthma	Balb/c OlaHsd мыши Balb/c OlaHsd mice	МСК КМ FV/BN мышей FV/BN mice BM-MSCs	Да Effect was shown	Индукция Т-регуляторных клеток Inducing Treg cells

Примечание. ЖТ — жировая ткань; IFN-λ — интерферон-λ; PGE2 — простагландин E2.

Note. BM — bone marrow; IDO — indoleamine 2,3-dioxygenase; PGE2 — prostaglandin E2.

мицин-индуцированного повреждения легких [17] с помощью МСК-опосредованной секреции антагониста рецептора IL-1, который уменьшает инфильтрацию лимфоцитов и нейтрофилов и их продукцию воспалительных и фиброзных медиаторов, таких как IL-1 и TNF-α.

Из исследований ангиогенеза, анализировавших уровень VEGF, можно сделать вывод, что большинство СК секретируют этот фактор роста, однако могут иметь значение и другие ростовые факторы: FGF2, EGF, HGF, PIGF, SDF-1, PDGF и TGF-β. Кроме того, участвовать в ангиогенезе могут различные цитокины, IL, хемокины, белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), лептин, ангиогензин и эндостатин/коллаген XVIII [18].

Ростовые факторы вносят свой вклад в регенерацию поврежденных тканей/органов, с особым акцентом на пролиферацию, как например PDGF для соединительной ткани, глиальных и других клеток, а EGF — для мезенхимальных, глиальных и эпителиальных клеток. PIGF (плацентарный фактор роста) из семейства VEGF повышает активность VEGF *in vitro* и *in vivo*, фактор роста кератиноцитов (KGF) ингибирует гибель эпителиальных клеток, индуцированную окислительным стрессом, NGF способствует росту

нейрита и выживанию нервных клеток, BDNF является нейротрофическим фактором, способствует выживанию клеток и уменьшает образование астроглиального рубца, а некоторые факторы роста, в том числе HGF, FGF-7, EGF и HGF, способствуют регенерации печени.

Противовоспалительные цитокины играют определенную роль в регенерации, например IL-1b, благодаря его гепатотрофическому действию, или IL-8 из-за его ангиогенной активности и IL-9 из-за стимуляции ранозаживления.

Цитокины других типов, например UPA (активатор плазминогена урокиназного типа) и тромбоспондины 1 и 2, повышают регенерацию печени, Серпин E-1 и SDF-1 способствуют восстановлению тканей, TIMP-1 и IGFBP предотвращают апоптоз, аденомедуллин вызывает расширение сосудов и снижает клеточный окислительный стресс и апоптоз, DKK-1 инициирует пролиферацию СК КМ, а фракталкин предотвращает апоптоз.

Ряд исследований показал, что SDF-1 имеет решающее значение для миграции СК/прогениторной клетки, например ось SDF-1/C-X-C хемокинового рецептора 4 (CXCR4) обеспечивает рекрутинг клеток-предшественников и CXCR4-позитивных клеток к поражениям сердца и головного мозга. HGF — это

хемокин, который проявляет хемоаттрактивные свойства через взаимодействие с рецептором *c-met* и может индуцировать пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток и МСК. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) — это мощный хемоаттрактант, который рекрутирует МСК и индуцирует пролиферацию фибробластов, способствующих заживлению травмированной ткани [19].

Польза МСК и секретируемых ими продуктов для защиты клетки и восстановления тканей была показана в многочисленных исследованиях эффективности на широком спектре повреждений тканей и моделей заболеваний: ускорение заживления ран, улучшение лечения диабета, усиление репарации костей и воздействие на рак.

Перенос митохондрий туннелирующими нанотрубками

Первая информация о ТНТ как о коммуникационной межклеточной транспортной сети появилась в работе A. Rustom et al. [20], исследовавших ТНТ, формировавшиеся в культурах трансформированных клеток (человеческие 293 клетки и крысиные PC12). Эндоцитозные органеллы (лизосомы) и везикулы, как было показано, двигались через тонкие ($D = 50\text{--}200$ нм) филаменты, натянутые между клетками. Впоследствии ТНТ были обнаружены в иммунных клетках человека (например, в натуральных киллерах, макрофагах и В-клетках), причем было показано, что ТНТ между макрофагами имеют различную структуру, свойства и потенциально различные функции; B. Onfelt et al. наблюдали тонкие нити, содержащие F-актин, а также более толстый подвид (0,7 мкм), содержащий как F-актин, так и микротрубочки. Было показано, что через более толстый подвид ТНТ транспортируются митохондрии и лизосомальные везикулы [21], также выяснилось, что некоторые ТНТ были актиномиозин-зависимыми. В настоящее время считается, что МСК переносят митохондрии в несколько различных типов клеток, включая эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты. Такие переносы особенно важны, когда потенциальные клетки-мишени повреждены или находятся в условиях стресса.

Несколько недавних исследований представили убедительные доказательства того, что вводимые МСК могут переносить митохондрии *in vivo* и, кроме того, что таким переносом можно восстановить поврежденные клетки легких и уменьшить повреждение легочной ткани [22] за счет увеличения уровней альвеолярного аденозинтрифосфата (АТФ) и выживаемости клеток.

Регуляция транспорта митохондрий с помощью мезенхимальных стволовых клеток

Способствовать или подавлять межклеточный перенос митохондрий могут белки, регулирующие

внутриклеточную деятельность митохондрий, к которым относятся Miro-1 и Miro-2, митофузин 1 и 2, а также моторные белки, как, например, Мио-X (Myo10), локализующийся на концах клеточных филоподий.

Хотя сигналы повреждения/травмы, инициирующие митохондриальный перенос, еще не идентифицированы, вполне вероятно, что в управлении переноса митохондрии из одной клетки в другую могут играть определенную роль различия во внутриклеточном Ca^{2+} или запасе энергии (например, глюкозы, АТФ).

Примечательно, что некоторые механизмы (например, белок-опосредованные), контролируемые образование ТНТ и/или митохондриальный перенос, могут быть специфичными для специализированных типов клеток, таких как нейроны [23].

Для будущего клинического применения освоение контролируемого и предсказуемого переноса митохондрий, вероятно, потребует дальнейшего понимания его механизмов. Важно, что последние достижения в области таргетирования ДНК на митохондриях могут предоставить новые инструменты для отслеживания или даже, возможно, генетического изменения митохондрий путем модификации митохондриальной ДНК.

Эффероцитоз

В 2009 г. K. Nemeth et al. [24] показали, что внутривенно вводимые мышинные МСК накапливаются в легких и мигрируют в сосудистое пространство, где более половины захваченных легкими МСК быстро фагоцитируются резидентными макрофагами легочной ткани. В дальнейшем был показан защитный эффект МСК против летального сепсиса за счет вырабатываемого эндогенными макрофагами IL-10.

Действительно, вполне может быть, что фагоцитарное уничтожение МСК вызывает IL-10, IDO- и TGF- β -опосредованные супрессорные реакции сродни той, что наблюдается при переработке апоптотического клеточного дебриса путем эффероцитоза [25].

Феномен эффероцитоза МСК сам по себе не является нежелательным, но, безусловно, сильно осложняет интерпретацию доклинических данных на животных, где в качестве основного метода анализа рассматривается ксенотрансфер МСК человека. Это также увеличивает уровень сложности при попытке отличать эффекты МСК, возникающие в результате метаболической активности клеток от неспецифической иммунной модуляции, возникающей в результате очистки от иммунно-несовместимых или минимально функциональных МСК.

Иммуномодуляция путем апоптоза

Жизнеспособность МСК, по-видимому, не является обязательным условием для некоторых из их иммуномодулирующих эффектов [26]. Апоптотические

МСК, полученные из жировой ткани (а-ЖМСК), как было показано, снижают смертность у крыс после индукции сепсиса [27]. В работе Н.К. Yip et al. было продемонстрировано, что внутривенное введение а-ЖМСК превосходит лечение живыми МСК в модели CLP-индуцированного сепсиса (CLP – перевязка и пункция слепой кишки) или при лечении острого ишемического/реперфузионного повреждения легких у крыс при введении вместе с мелатонином у крыс [28].

Недавнее исследование показало, что цитотоксические клетки реципиента вызывают индуцированный перфорином апоптоз во введенных МСК [29], что было предпосылкой развития ими своего иммунорегуляторного действия в мышинной модели РТПХ. Следовательно, было продемонстрировано, что цитотоксическая активность в отношении МСК и фагоцитоз апоптотических МСК макрофагами является решающим фактором участия в МСК-опосредованной иммуномодуляции. Эти выводы согласуются с «гипотезой умирающей СК», опубликованной T. Thum et al. в 2005 г., в которой утверждалось, что апоптоз МСК вызывает модуляцию местной иммунной реакции со снижением активации врожденного и адаптивного иммунитета [30]. Даже мембранные частицы, полученные из МСК, по-видимому, обладают иммуномодулирующими свойствами. F.D.C. Gonçalves et al. использовали частицы мембраны МСК размером в диапазоне от 63 до 700 Нм (> 95 % из них меньше 200 Нм) и показал, что они ферментативно активны, но не подавляют пролиферацию Т-клеток в СКЛ. Частицы мембраны МСК поглощались моноцитами и связывались с их плазматическими мембранами, индуцируя таким образом селективный апоптоз провоспалительных CD14⁺CD16⁺-моноцитов [31].

Заключение

Наши знания в области механизмов действия СК постоянно усложняются и увеличиваются. На смену идеи о прямом действии СК как резерва для восполнения количества клеток ткани организма взамен погибших пришло понимание о многообразности роли СК. Теперь практически ни у кого не вызывает сомнений негематологическое действие ГСК через трансдифференцировку или слияние. Постоянно появляются новые данные о механизмах действия МСК не только как составляющего элемента гемопоэтической ниши или поддержки стромы, но и как регулятора большого количества процессов в организме. Сюда можно отнести функции регуляции иммунитета, воспалительных реакций, фиброза и других за счет паракринного воздействия через выделяемые растворимые факторы или ВВ, прямого контакта «клетка–клетка» с образованием микротрубочек или эффероцитоз. Таким образом, сегодня приходится говорить уже не только о СК, но и о возможном применении их производных, минуя саму СК как посредника.

В свете многообещающих результатов на животных моделях и клинических исследованиях, терапевтическое использование СК и продуктов на их основе для лечения заболеваний и повреждений органов и тканей проходит непрерывную оценку. Следующими шагами по обеспечению эффективными терапевтическими средствами на базе СК и их продуктов должны быть усилия, направленные на стандартизацию методов выделения СК, их характеристики и применения. В отношении преобладающих механизмов функционирования СК уточнение относительной роли (ролей) каждого механизма в восстановлении поврежденных тканей/органов может способствовать повышению безопасности лечения, эффективности и предсказуемости исхода для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodriguez-Fraticelli A.E., Wolock S.L., Weinreb C.S., Panero R., Patel S.H., Jankovic M., Sun J., Calogero R.A., Klein A.M., Camargo F.D. Clonal analysis of lineage fate in native haematopoiesis. *Nature* 2018;553:212–6. doi: 10.1038/nature25168.
- Caplan A.I., Bruder S.P. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med* 2001;7(6):259–64. doi: 10.1016/s1471-4914(01)02016-0.
- Ito K., Ito K. Hematopoietic stem cell fate through metabolic control. *Exp Hematol* 2018;64:1–11. doi: 10.1016/j.exphem.2018.05.005.
- Montecino-Rodriguez E., Leathers H., Dorshkind K. Bipotential B-macrophage progenitors are present in adult bone marrow. *Nat Immunol* 2001;2:83–8. doi: 10.1038/83210.
- Lee C.K., Kim J.K., Kim Y., Lee M.K., Kim K., Kang J.K., Hofmeister R., Durum S.K., Han S.S. Generation of macrophages from early T progenitors *in vitro*. *J Immunol* 2001;166:5964–9. doi: 10.4049/jimmunol.166.10.5964.
- Pesaresi M., Sebastian-Perez R., Pia Cosma M. Dedifferentiation, transdifferentiation and cell fusion: *in vivo* reprogramming strategies for regenerative medicine. *FEBS J* 2019;286(6):1074–93. doi: 10.1111/febs.14633.
- Newsome P.N., Johannessen I., Boyle S., Dalakas E., McAulay K.A., Samuel K., Rae F., Forrester L., Turner M.L., Hayes P.C., Harrison D.J., Bickmore W.A., Plevris J.N. Human cord blood-derived cells can differentiate into hepatocytes in the mouse liver with no evidence of cellular fusion. *Gastroenterology* 2003;124:1891–900. doi: 10.1016/s0016-5085(03)00401-3.
- Cogle C.R., Yachnis A.T., Laywell E.D., Zander D.S., Wingard J.R., Steindler D.A., Scott E.W. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. *Lancet* 2004;363:1432–7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16102-3.
- Spees J.L., Lee R.H., Gregory C.A. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):125. doi: 10.1186/s13287-016-0363-7.
- Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105(4):1815–22. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
- Waterman R.S., Tomchuck S.L., Henkle S.L., Betancourt A.M. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a proinflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One* 2010;5(4):e10088. doi: 10.1371/journal.pone.0010088.
- Rosado M.M., Bernardo M.E., Scarsella M., Conforti A., Giorda E., Biagini S., Cascioli S., Rossi F., Guzzo I., Vivarelli M., Strologo L.D., Emma F., Locatelli F., Carsetti R. Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells. *Stem Cells Dev* 2015;24(1):93–103. doi: 10.1089/scd.2014.0155.
- Nemeth K., Keane-Myers A., Brown J.M., Metcalfe D.D., Gorham J.D., Bundoc V.G., Hodges M.G., Jelinek I., Madala S., Karpati S., Mezey E. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(12):5652–7. doi: 10.1073/pnas.0910720107.
- Gao F., Chiu S.M., Motan D.A.L., Zhang Z., Chen L., Ji H-L., Tse H.-F., Fu Q.-L., Lian Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis* 2016;7:e2062. doi: 10.1038/cddis.2015.327.
- Mangi A.A., Noiseux N., Kong D., He H., Rezvani M., Ingwall J.S., Dzau V.J. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med* 2003;9(9):1195–201. doi: 10.1038/nm912.
- Usunier B., Benderitter M., Tamarat R., Chapel A. Management of fibrosis: the mesenchymal stromal cells breakthrough. *Stem Cells Int* 2014;2014:340257. doi: 10.1155/2014/340257.
- Ortiz L.A., Gambelli F., McBride C., Gaupp D., Baddoo M., Kaminski N., Phinney D.G. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003;100(14):8407–11. doi: 10.1073/pnas.1432929100.
- Litwack G. (ed.). Growth factors and cytokines, in Human Biochemistry and Disease. Elsevier Academic Press, 2008. Pp. 587–683.
- Shen C., Lie P., Mia T., Yu M., Lu Q., Feng T., Li J., Zu T., Liu X., Li H. Conditioned medium from umbilical cord mesenchymal stem cells induces migration and angiogenesis. *Mol Med Rep* 2015;12:20–30. doi: 10.3892/mmr.2015.3409.
- Rustom A., Saffrich R., Markovic I., Walther P., Gerdes H.H. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science* 2004;303(5660):1007–10. doi: 10.1126/science.1093133.
- Onfelt B., Nedvetzki S., Benninger R.K., Purbhoo M.A., Sowinski S., Hume A.N., Seabra M.C., Neil M.A.A., French P.M.W., Davis D.M. Structurally distinct membrane nanotubes between human macrophages support long-distance vesicular traffic or surfing of bacteria. *J Immunol* 2006;177:8476–83. doi: 10.4049/jimmunol.177.12.8476.
- Islam M.N., Das S.R., Emin M.T., Wei M., Li Sun L., Westphalen K., Rowlands D.J., Quadri S.K., Bhattacharya S., Bhattacharya J. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med* 2012;18:759–65. doi: 10.1038/nm.2736.
- Gousset K., Marzo L., Commere P.H., Zurzolo C. Myo10 is a key regulator of TNT formation in neuronal cells. *J Cell Sci* 2013;126:4424–35. doi: 10.1242/jcs.129239.
- Nemeth K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S., Mayer B., Parmelee A., Doi K., Robey P.G., Leelahavanichkul K., Koller B.H., Brown J.M., Hu X., Jelinek I., Star R.A., Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15:42–9. doi: 10.1038/nm.1905.
- Elliott M.R., Koster K.M., Murphy P.S. Efferocytosis Signaling in the Regulation of Macrophage Inflammatory Responses. *J Immunol* 2017;198:1387–94. doi: 10.4049/jimmunol.1601520.
- Weiss A.R.R., Dahlke M.H. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol* 2019;10:1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191.
- Johnson C.L., Soeder Y., Dahlke M.H. Concise review: mesenchymal stromal cell-based approaches for the treatment of acute respiratory distress and sepsis syndromes. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1141–51. doi: 10.1002/sctm.16-0415.
- Yip H.K., Chang Y.C., Wallace C.G., Chang L.T., Tsai T.-H., Chen Y.-L., Chang H.-W., Leu S., Tsai C.-Y., Yeh K.-H., Sun C.-K., Yen C.-H. Melatonin treatment improves adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for acute lung ischemia-reperfusion injury. *J Pineal Res* 2013;54:207–21. doi: 10.1111/jpi.12020.
- Galipeau J., Sensebe L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities 2018;22(6):824–33. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
- Thum T., Bauersachs J., Poole-Wilson P.A., Volk H.D., Anker S.D. The dying stem cell hypothesis: immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1799–802. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.053.
- Gonçalves F.D.C., Luk F., Korevaar S.S., Bouzid R., Paz A.H., Lopez-Iglesias C., Baan C.C., Merino A., Hoogduijn M.J. Membrane particles generated from mesenchymal stromal cells modulate immune responses by selective targeting of pro-inflammatory monocytes. *Sci Rep* 2017;7(1):12100. doi: 10.1038/s41598-017-12121-z.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-79-85>

Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей

О.Д. Гурьева^{1,2}, М.И. Савельева², Т.Т. Валиев^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Существенный прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей произошел в результате разработки эффективных протоколов химио- и сопроводительной терапии. Вектор дальнейших исследований направлен на снижение токсичности и отдаленных побочных эффектов. Изучение фармакогенетических (ФГ) аспектов токсичности одних из основных препаратов, используемых в лечении ОЛЛ, — метотрексата и 6-меркаптопурина — позволил выявить олигонуклеотидные полиморфизмы, коррелирующие с концентрацией препарата в крови, токсическими эффектами и риском рецидива ОЛЛ.

Клиническое применение ФГ-методов остается сложной задачей, требующей дополнительных исследований, в результате которых возможно будет индивидуализировать терапию ОЛЛ на основании результатов молекулярного профилирования.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, метотрексат, 6-меркаптопурин, лечение, токсичность, фармакогенетика, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):79–85.

A review of pharmacogenetic aspects of methotrexate and 6-mercaptopurine toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment

O.D. Gurieva^{1,2}, M.I. Savelyeva², T.T. Valiev^{1,2}

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

Significant progress in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children has resulted from the development of effective chemo- and supportive care therapy protocols. The vector of further research is aimed at reducing toxicity and long-term side effects. The study of pharmacogenetic aspects of toxicity of the main drugs used in the treatment of ALL — methotrexate and 6-mercaptopurine — allowed to identify oligonucleotide polymorphisms that correlate with the concentration of the drug in blood, toxic effects and the risk of relapse of ALL. The clinical administration of pharmacogenetic methods remains a challenging task, requiring additional research, which will make it possible to individualize the ALL therapy on the basis of the results of molecular profiling.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, methotrexate, 6-mercaptopurine, treatment, toxicity, pharmacogenetics, children

For citation: Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. A review of pharmacogenetic aspects of methotrexate and 6-mercaptopurine toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):79–85.

Информация об авторах

О.Д. Гурьева: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: swimmer96ok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

М.И. Савельева: д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала РМАНПО, e-mail: marinasavelyeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Information about the authors

O.D. Gurieva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) 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: swimmer96ok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

M.I. Savelyeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: marinasavelyeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) 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: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, М.И. Савельева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

O.D. Gurieva, M.I. Savelyeva, T.T. Valiev: article concept and design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, scientific edition of the article, final approval of the article

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

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

Введение

Выздоровление при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей — одно из наиболее впечатляющих достижений клинической онкологии XX века. Современные риск-адаптированные протоколы полихимиотерапии (ПХТ) позволяют получить выздоровление и многолетнюю общую выживаемость у 90,7 % больных [1]. Высокие показатели длительной выживаемости сопряжены с непосредственной и отдаленной токсичностью проводимой терапии. В случаях токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, мочевыделительной и других систем требуется назначение антидотов и препаратов, защищающих органы и системы организма от повреждающих эффектов цитостатиков. При неэффективности сопроводительной терапии и прогрессировании признаков органной недостаточности необходима редукция доз цитостатиков, что снижает общие результаты противоопухолевого лечения [2–4]. Но не только непосредственная, но и отдаленная, развивающаяся через годы после завершения терапии токсичность представляет собой важную терапевтическую проблему. Так, было показано, что у лиц, излеченных в детстве от ОЛЛ, достоверно выше риск смерти от сердечной недостаточности и вторичных опухолей, чем в популяции сверстников безотягощенного онкологического анамнеза.

Спектр возможных токсических эффектов антилейкемической терапии связан не только с препаратами, которые используются в лечении ОЛЛ, но и с соматическим и генетическим статусом организма больного. В случаях сопутствующей сердечной недостаточности, хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной и пищеварительной систем, а также гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы (особенно в пери- и неонатальном периодах) повышается вероятность развития органотоксичности при проведении ПХТ при ОЛЛ. Кроме того, исследователи отметили значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболеваний, обусловленную полиморфизмами генов-транспортеров лекарственных средств, и генов, ответственных за метаболизм цитостатиков, что делает фармакогенетические (ФГ) исследования весьма актуальными [5, 6].

В настоящее время в Российской Федерации применяются международные протоколы лечения ОЛЛ у детей: ALL IC-BFM 2002/2009 и ALL-MB-2015, похожие по спектру используемых препаратов и, следовательно, ожидаемому профилю токсичности. Данный факт определяет ОЛЛ у детей как идеальную платформу для ФГ-анализа.

Современные протоколы лечения ОЛЛ в детском возрасте состоят из 3 основных этапов и длятся 2–3 года. Лечение начинается с фазы индукции, которая включает даунорубин (DAU), препараты ферментного происхождения — L-аспарагиназу (LASPA), глюкокортикоиды, такие как дексаметазон (DEXA) или преднизолон (PRDL), алкалоиды барвинка розового — винкристин (VINC), алкилирующие агенты — циклофосфамид (CPM), антиметаболиты — цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP), для скорейшей редукции популяции бластных клеток и предупреждения развития лекарственной резистентности. Затем следует фаза консолидации, которая состоит из высоких доз метотрексата (MTX) в протоколах ALL IC-BFM 2002/2009 (2000 мг/м² или 5000 мг/м² в зависимости от прогностической группы риска и иммунофенотипа ОЛЛ) или низких доз MTX (30 мг/м², протокол ALL-MB-2015). Доза 6-MP также разная на этапах консолидации в зависимости от протокола лечения — 25 мг/м² в протоколе ALL IC-BFM 2002/2009 и 50 мг/м² — в ALL-MB-2015. В программах лечения ОЛЛ в большинстве стран континентальной Европы доза 6-MP составляет 50 мг/м²/сут, в то время как в Великобритании, скандинавских странах и США — 75 мг/м²/сут. Для максимального снижения вероятности рецидива следующим этапом терапии ОЛЛ является цикл реиндукции, включающий препараты, используемые в фазу индукции. И, наконец, длительная поддерживающая терапия ремиссии низкими дозами MTX (20 мг/м² или 30 мг/м² в зависимости от протокола) и 6-MP [3, 4].

ФГ-исследования позволяют определить генетические полиморфизмы, ответственные за транспорт и метаболизм цитостатиков, а значит, и за возможность реализации противоопухолевого эффекта. Недостатком ФГ-исследований при ОЛЛ является то, что на каждом этапе протокола лечения пациенты получают комбинации различных препаратов с многократно

перекрывающейся токсичностью, такой как гепатотоксичность и миелосупрессия. Кроме того, иногда взаимодействия «лекарство—ген» усугубляются межлекарственными взаимодействиями, как, например, в случае с 6-МР и МТХ. Примером взаимодействия «лекарство—ген» являются включение метаболита 6-МР (дезоксиформа тиогуанина) в ДНК (ДНК-ТГ) и активация пострепликационных систем репарации ошибок репликации, которые приводят к разрывам нитей ДНК и апоптозу. Межлекарственные взаимодействия 6-МР и МТХ проявляются повышением биодоступности 6-МР за счет МТХ-обусловленного подавления ксантиноксидазы. В связи с этим сложно определить конкретный препарат, с которым связаны токсичность или эффективность, чтобы скорректировать дозу.

Важно интерпретировать ФГ-данные в сочетании с основными видами токсичности (гематологической, гастроинтестинальной, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), регистрируемыми у детей, получающими программную терапию, с акцентом на наиболее вероятные варианты генов. Так, на этапе консолидации ремиссии при ОЛЛ чаще регистрируются гастроинтестинальная и гепатотоксичность, обусловленные применением МТХ в дозах 2000 мг/м² или 5000 мг/м² (в протоколе ALL IC-BFM 2002/2009), в то время как на этапе поддерживающей терапии отмечаются гематологическая и гепатотоксичность. Выраженные проявления токсичности заставляют проводить сопроводительное лечение, направленное на коррекцию развившихся осложнений и откладывать начало очередного этапа противоопухолевого лечения, что снижает эффективность терапии ОЛЛ [6].

В настоящее время выявлены и активно изучаются аллельные варианты различных генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики (ФК) МТХ и 6-МР, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций.

В связи с этим актуальным является выявление подобных ассоциаций у детей с ОЛЛ, что позволит установить связь эффективности и безопасности МТХ с его ФГ-особенностями и выявить факторы риска, позволяющие прогнозировать ответ на терапию и тяжесть токсических явлений при лечении МТХ и 6-МР.

Метотрексат

МТХ относится к группе антиметаболитов, является антагонистом фолиевой кислоты и был введен в клиническую практику в 1950-е годы. И в настоящее время МТХ остается одним из основных препаратов в терапии ОЛЛ. МТХ подавляет синтез ДНК, конкурентно ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу (DHFR), тем самым прерывая биосинтез тимидина [7, 8]. Множество транспортеров и ферментов участвуют в метаболизме фолиевой кислоты, а другие обеспечивают всасывание и транспорт МТХ, что влияет на ФК МТХ. Активность белков-транспортеров оказы-

вает влияние на концентрации препаратов в плазме крови и тканях, тем самым определяя лекарственную токсичность [5, 9, 10]. Выявление наличия полиморфизмов генов, кодирующих белки-переносчики МТХ и ферменты его биотрансформации, позволяет прогнозировать риск МТХ-индуцированной токсичности со стороны кожи и слизистых, печени, почек, нервной системы [2, 6].

МТХ проникает в клетки посредством транспортера, называемого восстановленным переносчиком фолиевой кислоты 1 (*RFC-1*) или членом 1 семейства 19 переносчиков растворенных веществ (*SLC19A1*) [2, 9]. Нарушение функции этого транспортера является основным механизмом резистентности к терапии МТХ. Распространенный вариант *RFC-1 G80A* связан со снижением транспортировки МТХ внутрь клетки [7]. С. Laverdière et al. показали, что у детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколам Dana-Farber Cancer Institute (доза МТХ 4000 мг/м²), с вариантом *RFC-1 G80A* прогноз хуже, чем у пациентов с генотипом *GG*, что проявляется увеличением частоты рецидивов и снижением бессобытийной выживаемости (БСВ) [11]. Однако другие исследования не смогли выявить взаимосвязи между исходом заболевания и полиморфизмами гена *RFC-1* [12]. В более высоких дозах (5000 мг/м²) МТХ может проникать в клетки посредством пассивной диффузии, тогда полиморфизмы генов, приводящие к снижению опосредованного переносчиками притока, могут быть менее значимыми [13].

Современные исследования позволили сделать вывод о том, что одной из важнейших причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на лечение МТХ являются генетические особенности пациентов, определяющие до 50 % всех атипичных реакций. Согласно полученным данным, среди факторов, влияющих на терапевтический эффект и безопасность МТХ, большая роль отводится однонуклеотидным полиморфизмам в генах, определяющим индивидуальные особенности ФК МТХ [14–16].

Переносчик органических анионов растворенного вещества 1B1 (*SLCO1B1*) – транспортер МТХ, расположен в основном на гепатоцитах человека. Два однонуклеотидных полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism) *SLCO1B1*, rs11045879 и rs4149081, были связаны с клиренсом МТХ и с тяжелой гастроинтестинальной токсичностью во время проведения фазы консолидации [13, 17]. Исследования других рабочих групп также подтвердили, что SNP коррелируют с клиническим результатом [12, 18, 19]. S. Radtke et al. показали, что вариант *SLCO1B1* rs4149056 в значительной степени связан с ФК МТХ. Площадь МТХ под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) 0–48 ч увеличивалась на 26 % в присутствии rs4149056 [13]. По результатам высокопроизводительного секвенирования экзонов *SLCO1B1* у 106 детей 4 общих гаплотипа *SLCO1B1* были связаны с самым низким клиренсом МТХ. Различные полиморфизмы в этом гене могут объяснить изменения клиренса

высокодозного MTX у 10,7 % больных [19]. Следовательно, SNP в гене *SLCO1B1* являются важными детерминантами токсичности MTX, особенно стоматита и мукозита [20].

В желудочно-кишечном тракте MTX абсорбируется путем активного транспорта при помощи переносчика фолиевой кислоты и протонсопряженного переносчика (расположены на апикальной базолатеральной мембране энтероцитов), кодируемых генами *SLC19A1* и *SLC46A1*. Биодоступность MTX также зависит от переносчиков семейства ABC, которые транспортируют молекулы MTX из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта (кодируются генами *ABCC2*, *ABCB1*, *ABCG2*) и в кровь (кодируются генами *ABCC1* и *ABCC3*). Системное выведение MTX обеспечивается за счет клубочковой фильтрации и активной секреции из клеток почечных канальцев. В этом процессе участвуют белки, кодируемые генами *SLC22A6*, *SLC22A8*, *SLC19A1*, *ABCG2*, *ABCC2* и *ABCC4*. Соответственно, при полиморфизмах данных генов можно прогнозировать нарушения элиминации MTX [21, 22].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является наиболее изученным ферментом метаболизма MTX. Данный фермент катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат, который служит донором метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин. Два SNP, C677T (rs1901133), приводящий к замене аланина на валин в кодоне 222 (Ala222Val), и A1298C (rs1801131), приводящий к замене аланина на глутаминовую кислоту в кодоне 429 (Glu429Ala), связаны с уменьшением активности MTHFR и повышением уровня MTX в плазме [23]. Некоторые работы продемонстрировали связь C677T (rs1901133) с нейро- и гепатотоксичностью при терапии MTX. Исследование, включавшее 520 детей с ОЛЛ, показало, что аллель C677T в значительной степени ассоциирована с рецидивом без повышения риска токсичности или инфекционных осложнений [24]. В работах группы Berlin—Frankfurt—Münster (BFM) в 2000 г. было показано, что полиморфизм MTHFR A1298C (rs1801131) связан с минимальной остаточной болезнью и более короткой БСВ [13]. Однако P. Chiusolo et al. отметили, что аллели C677T (rs1901133) и A1298C (rs1801131) не были значимыми предикторами безрецидивной выживаемости у детей с ОЛЛ, но были связаны с повышенной миело- и гепатотоксичностью при использовании MTX в дозах от 15 до 30 мг/м² [25]. Следовательно, имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы и не позволяют сделать убедительных выводов о роли SNP MTHFR в прогнозировании токсичности и ответа на терапию MTX. Вариабельность результатов может быть связана с различиями доз MTX в протоколах лечения, небольшой выборкой пациентов, исследованиями разных SNP или этнической неоднородностью между популяциями пациентов из Азии и Северной Европы.

Однако нет никаких сомнений в том, что уровень MTX в крови достоверно коррелирует с исходом заболевания [11]. Накопление активных метаболитов MTX, таких как полиглутаматы MTX (MTXPG), связано с противолейкемической активностью [26, 27]. MTX и MTXPG ингибируют ген тимидилатсинтазы (*TYMS*) и, следовательно, подавляют синтез ДНК. Двойные или тройные tandemные повторы *TYMS* участвуют в повышении экспрессии и активности *TYMS*, а также постулируются как приводящие к устойчивости терапии MTX. В исследовании M. Krajcinovic et al., включавшем 205 детей с ОЛЛ, показано, что пациенты, гомозиготные по тройным повторам (3R), имели худшие результаты выживаемости по сравнению с другими генотипами [28]. Напротив, результаты M. Lauten et al. не продемонстрировали связь между полиморфизмом *TYMS* 3R и рецидивом ОЛЛ, что делает данный вывод неоднозначным [29]. На сегодняшний день ассоциация между полиморфизмами гена *TYMS* и исходами ОЛЛ остается неопределенной, но подтверждена взаимосвязь между вариантом *TYMS* 6bp и гастроинтестинальной токсичностью [30].

Большинство мировых исследований, посвященных фармакогенетике, сосредоточено исключительно на кодирующих генах, которые составляют лишь 1,5 % всего генома. В этой связи перспективным является анализ микроРНК (miRNA), небольших некодирующих РНК, которые обеспечивают экспрессию генов в посттранскрипционной фазе при ОЛЛ. miRNA могут регулировать гены, участвующие в транспорте, метаболизме и таргетном действии лекарств. Исследования вариантов miRNAs у пациентов помогут выявить новые аспекты лекарственной резистентности. Например, SNP 829C > T рядом с сайтом связывания miR-24 DHFR вызывает повышение экспрессии DHFR, тем самым снижая эффективность терапии MTX [31].

Подсемейство С аденозинтрифосфат-связывающих транспортных белков семейства ABC (ABCC) обеспечивает выведение MTX из клетки. Активность ABCC подавляется при участии SNP микроРНК, что приводит к увеличению уровня MTX в крови. Сходным образом гиперрегуляция miR-453 снижает активность генов *ABCC1*, *ABCB1*, *ABCC2* и *ABCC4*, что приводит к повышению концентрации MTX в крови и, соответственно, токсичности [20].

Ген *DROSHA* кодирует фермент РНКазу III, участвующую в процессинге miRNA. Наличие SNP rs639174 в гене *DROSHA* связано с гастроинтестинальной токсичностью, индуцированной MTX у детей с В-линейным ОЛЛ. Это исследование впервые продемонстрировало потенциальную роль полиморфизмов в генах процессинга miRNA для прогнозирования токсичности при лечении ОЛЛ [16, 20]. Дальнейшие исследования miRNA, эпигенетики и полногеномного секвенирования смогут прояснить индивидуальную вариабельность эффективности и токсичности MTX.

6-меркаптопурин

6-МР является S-фазоспецифичным препаратом, антиметаболитом и относится к группе аналогов пурина. 6-МР входит в протоколы терапии ОЛЛ уже более 40 лет. В сочетании с еженедельным МТХ, ежедневный 6-МР является основой поддерживающей терапии ОЛЛ, с/без пульс-введений винкристина и дексаметазона.

Активность 6-МР обусловлена активацией препарата в тканях и связана с ингибированием синтеза ДНК при менее выраженном действии на синтез РНК. Препарат конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу (HGPRT), превращающую 6-МР в 6-тиогуаниновый нуклеотид (6-ТГ), который ингибирует синтез пурина путем подавления реакций с участием тиоинозиновой кислоты (ТИК). В ходе метилирования ТИК образуется 6-метилтиоинозинат, блокирующий наряду с самой ТИК глутамин, — 5-фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу — первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов; в результате нарушается митотический цикл (S-фаза), преимущественно в пролиферирующих клетках костного мозга, тормозится рост злокачественных новообразований и проявляется цитотоксический эффект.

S. Bhatia et al. сообщили, что абсолютные уровни 6-МР или 6-ТГ не влияют на риск рецидива ОЛЛ в случае достижения клинико-гематологической ремиссии. Тогда как в других работах авторы установили высокую индивидуальную вариабельность уровней 6-ТГ и выявили корреляцию с рецидивом. Следовательно, необходимо минимизировать колебания дозировки 6-МР на этапе поддерживающей терапии в целях снижения риска рецидива заболевания [16, 32, 33].

Еще один фермент, активность которого обсуждается в рамках прогнозирования рецидива и/или рефрактерного течения ОЛЛ, — тиопуринметилтрансфераза (TPMT). Данный фермент катализирует S-метилирование тиопурина до неактивного метаболита S-метилмеркаптопурина. Гены этих протеинов наследуются совместно, содержат несинонимичные SNP, что приводит к значительным различиям в активности фермента и риску прогрессирования ОЛЛ [34]. Пациенты с SNPs TPMT, связанными с более низкой ферментативной активностью, гетерозиготные или гомозиготные, отмечают умеренную или тяжелую миелосупрессию при лечении стандартными (50 мг/м²) дозами 6-МР [35]. Аналогично гомозиготность по SNP с дефицитом TPMT может сопровождаться более низкой частотой рецидивов ОЛЛ, но повышенным риском развития вторичных опухолей, индуцированных химиолучевой терапией [36]. Поскольку у 3–14 % пациентов отмечена гетерозиготность по TPMT, то активность фермента понижена, в связи с чем рекомендовано инициальное исследование TPMT перед началом лечения. При выявлении таких полиморфизмов терапию следует начинать со снижения дозы 6-МР на 30–70 % в связи с высоким риском развития

тяжелой гематологической токсичности [35]. Определение активности TPMT до лечения позволяет выявить пациентов с «дефицитом» TPMT и, наоборот, с гиперактивностью фермента. Первые подвержены повышенному риску острой токсичности и потенциально фатальной недостаточности костного мозга, а вторые — неэффективному лечению. Примечательно, что Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендует тестирование на наиболее часто выявляемый неактивный SNP гена *TPMT*, который может быть предиктором повышенного риска развития 6-МР-индуцированной гематологической токсичности [34, 36]. Данный факт особенно клинически значим в протоколах терапии ОЛЛ, содержащих высокие дозы 6-МР (> 50 мг/м²/сут) [26]. Было показано, что в протоколах с использованием 6-МР в дозе 75 мг/м²/сут, коррекция дозы в зависимости от статуса *TPMT* позволила провести лечение, сопоставимое по эффективности и токсичности с таковой в группе больных с диким типом *TPMT* [34, 37].

В метаболизме 6-МР принимает участие фермент инозинтрифосфатпирофосфатаза (ИТРА), который катализирует гидролиз инозинтрифосфата (ИТР) до инозинмонофосфата (ИМП). Исследования G. Stocco et al. показали, что нефункциональный ИТРА коррелирует с более высокими концентрациями метилатных нуклеотидных метаболитов 6-МР в лейкозных клетках пациентов с перестройками в гене *TPMT* [35]. Концентрация метилированного 6-МР выше у пациентов с диким типом *TPMT*/вариантом *ИТРА*. Два SNP, связанные с дефектной функцией гена *ИТРА*, rs1127354 (Pro32Thr) и IVS2 + 21A > C, были идентифицированы приблизительно у 10 % европейцев, что приводит к повышенному риску миелотоксичности 6-МР [38]. Идентификация вариантных SNPs *ИТРА* может стать следующим ФГ-тестом, адаптированным к клинической практике.

Заключение

Индивидуализация программ терапии ОЛЛ у детей за счет выделения клинико-иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических факторов риска позволяет излечивать более 90 % пациентов. Дальнейшее совершенствование терапевтических подходов направлено на снижение токсичности проводимого противоопухолевого лечения. Определение полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм цитостатиков, т. е. ФГ-аспектов токсичности, является многообещающим и динамично развивающимся направлением клинической онкологии.

Дополнение существующих критериев групп риска ОЛЛ ФГ-показателями позволит провести дальнейшую индивидуализацию терапии. Модификация дозы химиопрепаратов (МТХ и 6-МР) с учетом понимания клиренса и прогнозирования токсичности должна проводиться согласно генотипам SNP и результатам ФГ-тестирования. В настоящее время FDA рекомен-

дует проводить генетическое тестирование *TPMT* всем пациентам, которые будут получать лечение высокими дозами МТХ и 6-МР, чтобы предотвратить выраженную гематологическую токсичность. Научная группа из Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital) разработала системный подход к терапии ОЛЛ и включила ФГ-тестирование, в том числе *TPMT*, *CYP2D6*, *SLCO1B1* и *CYP2C19*, в последнюю модификацию протокола терапии ОЛЛ (PG4KDS), продемонстрировав возможность и необходимость применения ФГ-аспектов в клинической практике [39]. Среди препят-

ствий, которые мешают внедрению ФГ-тестирования в России, — недостаточное признание клинической эффективности, высокая стоимость молекулярно-генетических исследований, опасения по поводу этических последствий, а также технические трудности/доступность тестов. Безусловно, одной лишь фармакогеномики недостаточно для объяснения всей вариативности эффектов химиотерапии, однако нет сомнений в необходимости инновационных подходов для дальнейшего повышения выживаемости при одновременном снижении неблагоприятных последствий противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żołądowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res* 2019;39(9):5203–7. doi: 10.21873/anticancer.13717
- Maamari D., El-Khoury H., Saifi O., Muwakkit S.A., Zgheib N.K. Implementation of Pharmacogenetics to Individualize Treatment Regimens for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmacogenomics Pers Med* 2020;13:295–317. doi: 10.2147/PGPM.S239602.
- Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология* 2020;15(3):12–26. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkohematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(3):12–26. (In Russ.)].
- Пшонкин А.В., Румянцев Ю.В., Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Бойченко Э.Г., Лагойко С.Н., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Алейникова О.В., Тютюкова Е.С., Дигоева М.А., Аракаев О.Р., Стрелева О.В., Шамардина А.В., Шарипова Г.Р., Мякова Н.В., Пономарева Н.И., Хачатрян Л.А., Кондратчик К.Л., Мансурова Е.Г., Минкина Л.М., Ольшанская Ю.В., Юдина Н.Б., Гербек И.Э., Шапочник А.П., Карачунский А.И. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(1):35–43. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-35-43. [Pshonkin A.V., Rumyantseva Yu.V., Litvinov D.V., Karelin A.F., Boychenko E.G., Lagoyko S.N., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Aleynikova O.V., Tyutikova Y.S., Digoeva M.A., Arakaev O.R., Strenova O.V., Shamardina A.V., Sharapova G.R., Myakova N.V., Ponomareva N.I., Khachatryan I.A., Kondratich K.L., Yudin N.B., Gerbek I.E., Shapochnik A.P., Karachunskiy A.I. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(1):35–43. (In Russ.)].
- Mei L., Ontiveros E.P., Griffiths E.A., Thompson J.E., Wang E.S., Wetzler M. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev* 2015;29(4):243–9. doi: 10.1016/j.blre.2015.01.001.
- Rudin S., Marable M., Huang R.S. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017;15(2):82–93. doi: 10.1016/j.gpb.2016.11.003.
- Gorlick R., Goker E., Trippett T., Waltham M., Banerjee D., Bertino J.R. Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N Engl J Med* 1996;335(14):1041–8. doi: 10.1056/NEJM199610033351408.
- Kotur N., Lazic J., Ristivojevic B., Stankovic B., Gasic V., Dokmanovic L., Krstovski N., Milosevic G., Janic D., Zukic B., Pavlovic S. Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes (Basel)* 2020;11(4):468. doi: 10.3390/genes11040468.
- Schulte R.R., Choi L., Utreja N., Van Driest S.L., Stein C.M., Ho R.H. Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults With Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clin Transl Sci* 2021;14(1):343–53. doi: 10.1111/cts.12879.
- Сингин А.С. Популяционная фармакокинетика препарата метотрексат. Клинический мониторинг при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей. *Клиническая фармакокинетика* 2004;(1):40–2. [Singin A. S. Population pharmacokinetics of the drug methotrexate. Clinical monitoring in the treatment of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in children. *Klinicheskaya farmakokinetika* = *Clinical Pharmacokinetics* 2004;(1):40–2. (In Russ.)].
- Laverdière C., Chiasson S., Costea I., Moghrabi A., Krajcinovic M. Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to methotrexate plasma levels and outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100(10):3832–4. doi: 10.1182/blood.V100.10.3832.
- Lopez-Lopez E., Ballesteros J., Piñan M.A., de Toledo J.S., de Andoin N.G., Garcia-Miguel P., Navajas A., Garcia-Orad A. Polymorphisms in the methotrexate transport pathway: a new tool for MTX plasma level prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23(2):53–61. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835c3b24.
- Radtke S., Zolk O., Renner B., Paulides M., Zimmermann M., Möricke A., Stanulla M., Schrappe M., Langer T. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013;121(26):5145–53. doi: 10.1182/blood-2013-01-480335.
- Hu Y.H., Zhou L., Wang S.S., Jing X., Guo H.L., Sun F., Zhang Y., Chen F., Xu J., Ji X. Methotrexate Disposition in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: What Have We Learnt From the Genetic Variants of Drug Transporters. *Curr Pharm Des* 2019;25(6):627–34. doi: 10.2174/1381612825666190329141003.
- Gervasini G., de Murillo S.G., Jiménez M., de la Maya M.D., Vagace J.M. Effect of polymorphisms in transporter genes on dosing, efficacy and toxicity of maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gene* 2017;628:72–7. doi: 10.1016/j.gene.2017.07.025.
- Gervasini G., Mota-Zamorano S. Clinical Implications of Methotrexate Pharmacogenetics in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Drug Metab* 2019;20(4):313–30. doi: 10.2174/1389200220666190130161758.
- Zgheib N.K., Akra-Ismail M., Aridi C., Mahfouz R., Abboud M.R., Solh H., Muwakkit S.A. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24(8):387–96. doi: 10.1097/FPC.0000000000000069.

18. Treviño L.R., Shimasaki N., Yang W., Panetta J.C., Cheng C., Pei D., Chan D., Sparreboom A., Giacomini K.M., Pui C.H., Evans W.E., Relling M.V. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5972–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
19. Schulte R.R., Choi L., Utreja N., Van Driest S.L., Stein C.M., Ho R.H. Effect of SLC01B1 Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults With Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clin Transl Sci* 2021;14(1):343–53. doi: 10.1111/cts.12879.
20. Lopez-Lopez E., Martin-Guerrero I., Ballesteros J., Piñan M.A., Garcia-Miguel P., Navajas A., Garcia-Orad A. Polymorphisms of the SLC01B1 gene predict methotrexate-related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(4):612–9. doi: 10.1002/pbc.23074.
21. Razali R.H., Noorizhab M.N.F., Jamari H., James R.J., Teh K.H., Ibrahim H.M., Teh L.K., Salleh M.Z. Association of ABC22 with levels and toxicity of methotrexate in Malaysian Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatr Hematol Oncol* 2020;37(3):185–97. doi: 10.1080/08880018.2019.1705949.
22. Gregers J., Gréen H., Christensen I.J., Dalhoff K., Schroeder H., Carlsen N., Rosthøj S., Lausen B., Schmiegelow K., Peterson C. Polymorphisms in the ABCB1 gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2015;15(4):372–9. doi: 10.1038/tpj.2014.81.
23. Cwiklinska M., Czogala M., Kwiecinska K., Madetko-Talowska A., Szafarz M., Pawinska K., Wiczorek A., Klekawa T., Rej M., Stepień K., Halubiec P., Lazarczyk A., Mikłusiak K., Bik-Multanowski M., Bałwierz W., Skoczen S. Polymorphisms of SLC19A1 80 G>A, MTHFR 677 C>T, and Tandem TS Repeats Influence Pharmacokinetics, Acute Liver Toxicity, and Vomiting in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With High Doses of Methotrexate. *Front Pediatr* 2020;8:307. doi: 10.3389/fped.2020.00307.
24. Aplenc R., Thompson J., Han P., La M., Zhao H., Lange B., Rebbeck T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 2005;65(6):2482–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2606.
25. Chiusolo P., Reddicono G., Farina G., Mannocci A., Fiorini A., Palladino M., La Torre G., Fianchi L., Sorà F., Laurenti L., Leone G., Sica S. MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res* 2007;31(12):1669–74. doi: 10.1016/j.leukres.2007.03.028.
26. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381(9881):1943–55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
27. Liu S.G., Gao C., Zhang R.D., Zhao X.X., Cui L., Li W.J., Chen Z.P., Yue Z.X., Zhang Y.Y., Wu M.Y., Wang J.X., Li Z.G., Zheng H.Y. Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* 2017;8(23):37761–72. doi: 10.18632/oncotarget.17781.
28. Krajcinovic M., Costea I., Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2002;359(9311):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08065-0.
29. Lauten M., Asgedom G., Welte K., Schrappe M., Stanulla M. Thymidylate synthase gene polymorphism and its association with relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003;88(3):353–4. PMID: 12651279.
30. Iparraguirre L., Gutierrez-Camino A., Umerez M., Martin-Guerrero I., Astigarraga I., Navajas A., Sastre A., de Andoin N.G., Garcia-Orad A. MiR-pharmacogenetics of methotrexate in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26(11):517–25. doi: 10.1097/FPC.0000000000000245.
31. Mishra P.J., Humeniuk R., Mishra P.J., Longo-Sorbello G.S., Banerjee D., Bertino J.R. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(33):13513–8. doi: 10.1073/pnas.0706217104.
32. Bhatia S., Landier W., Hageman L., Chen Y., Kim H., Sun C.L., Kornegay N., Evans W.E., Angiolillo A.L., Bostrom B., Casillas J., Lew G., Maloney K.W., Mascarenhas L., Ritchey A.K., Termuhlen A.M., Carroll W.L., Wong F.L., Relling M.V. Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *JAMA Oncol* 2015;1(3):287–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0245.
33. Bhatia S., Landier W., Hageman L., Sun C.-L., Kim H., Kornegay N., Evans W., Bostrom B., Casillas J., Angiolillo A., Lew G., Maloney K., Mascarenhas L., Meza J., Ritchey A., Termuhlen A., Carroll W., Wong F., Relling M. High intra-individual variability in systemic exposure to 6 mercaptopurine (6MP) in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) contributes to ALL relapse: results from a Children's Oncology Group (COG) Study (AALL03N1). *Blood* 2013;122:59. doi: 10.1182/blood.V122.21.59.59.
34. Paugh S.W., Stocco G., McCorkle J.R., Diouf B., Crews K.R., Evans W.E. Cancer pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(3):461–6. doi: 10.1038/clpt.2011.126.
35. Stocco G., Franca R., Verzeegnassi F., Londero M., Rabusin M., Decorti G. Multilocus genotypes of relevance for drug metabolizing enzymes and therapy with thiopurines in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet* 2013;3:309. doi: 10.3389/fgene.2012.00309.
36. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., Suarez-Kurtz G., Pui C.H., Stein C.M., Moyer A.M., Evans W.E., Klein T.E., Antillon-Klussmann F.G., Caudle K.E., Kato M., Yeoh A.E.J., Schmiegelow K., Yang J.J. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1095–105. doi: 10.1002/cpt.1304.
37. Pui C.H., Sandlund J.T., Pei D., Campana D., Rivera G.K., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Howard S.C., Hudson M.M., Cheng C., Kun L.E., Raimondi S.C., Behm F.G., Downing J.R., Relling M.V., Evans W.E. Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104(9):2690–6. doi: 10.1182/blood-2004-04-1616.
38. Adam de Beaumais T., Dervieux T., Fakhoury M., Medard Y., Azougagh S., Zhang D., Yakouben K., Jacqz-Aigrain E. The impact of high-dose methotrexate on intracellular 6-mercaptopurine disposition during interval therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(4):653–8. doi: 10.1007/s00280-009-1205-4.
39. Hoffman J.M., Haidar C.E., Wilkinson M.R., Crews K.R., Baker D.K., Kornegay N.M., Yang W., Pui C.H., Reiss U.M., Gaur A.H., Howard S.C., Evans W.E., Broeckel U., Relling M.V. PG4KDS: a model for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(1):45–55. doi: 10.1002/ajmg.c.31391.

Статья поступила в редакцию: 07.07.2021. Принята в печать: 12.08.2021.

Article was received by the editorial staff: 07.07.2021. Accepted for publication: 12.08.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-86-96>

Стоматологические нарушения у пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте

Д.Ф. Смирнов¹, Л.В. Сидоренко^{2,3}

¹Клинико-диагностический центр High Guard Clinic; Россия, 107045, Москва, Рыбников пер., 1; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ³Департамент науки и инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107045, Москва, Колокольников пер., 21

Контактные данные: Людмила Васильевна Сидоренко SidorenkoLV@rosminzdrav.ru

В период развития гомеостатических систем организма противоопухолевые препараты и облучение поражают как опухолевые клетки, так и здоровые ткани. Повреждение тканей с низким потенциалом восстановительных функций, таких как зубы, обуславливает высокую вероятность необратимых изменений. **Целью настоящего обзора литературы** является представление информации о стоматологических дефектах, развивающихся в результате противоопухолевого лечения. Наиболее часто аномалии развития зубов включают нарушения количества, размеров, формы, минерализации, дефекты формирования дентина и эмали. На моделях животных изучено влияние ряда химиотерапевтических препаратов: отмечается дефицит и истончение корней зубов, которые имеют место почти у 90 % пациентов. Облучение приводит к более расширенному спектру стоматологической патологии: изменяется целостность зубов, идет процесс формирования черепно-лицевого дисморфизма, формируется постлучевая нижнечелюстная гипомобильность, повреждаются слюнные железы, возрастает риск развития остеорадионекроза челюстей. Степень и тяжесть этих эффектов зависит от возраста ребенка на момент установления диагноза, типа опухоли и дозы облучения. Стадия развития зубов имеет решающее значение. Пациенты, получившие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве метода лечения злокачественного новообразования до 3-летнего возраста, имеют более высокий риск возникновения стоматологических нарушений и аномалий развития и роста лица. Лучевая терапия (ЛТ) играет ведущую роль в формировании кариеса. Весь период созревания эмали зубов рассматривается как период высокого риска для развития кариеса. Исследование отдаленных эффектов ЛТ, химиотерапии, ТГСК на развитие стоматологических осложнений представляет интерес для выявления наиболее уязвимых групп пациентов в целях обеспечения возможности раннего вмешательства и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, стоматологические нарушения, дентиция, повреждение зуба, агенезия, постлучевые осложнения, полихимиотерапия, кариес, отдаленные эффекты

Для цитирования: Смирнов Д.Ф., Сидоренко Л.В. Стоматологические нарушения у пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):86–96.

Dental disorders in patients recovered from malignant neoplasms in childhood

D.F. Smirnov¹, L.V. Sidorenko^{2,3}

¹Clinical and Diagnostic Center High Guard Clinic; 1 Rybnikov Per., Moscow, 107045, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³Department of Science and Innovative Development of Health Care of the Ministry of Health of the Russia; 21 Kolokolnikov Per., Moscow, 107045, Russia

During the development of the body's homeostatic systems, anticancer drugs and radiation affect both tumor cells and healthy tissues. Damage to tissues with low potential for restorative functions, such as teeth, leads to a high probability of irreversible changes. **The purpose of this literature review** is to provide information on dental defects resulting from anticancer treatment. The most common anomalies in the development of teeth include a violation of the number, size, shape, mineralization of teeth, defects of dentin and enamel. The effect of a number of chemotherapeutic drugs has been studied in animal models and include a deficiency and thinning of the roots of the teeth. Irradiation leads to a wider spectrum of dental pathology: the integritation of the teeth changes, craniofacial dysmorphism, post-radiation mandibular hypomobility, damage to the salivary glands, the risk of developing osteoradionecrosis. The extent and severity of these effects depends from the child's age type of tumor and the radiation dose. The stage of tooth development is critical. Patients who received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before the age of 3 have a higher risk of dental disorders and anomalies in the development and growth of the face. Radiation therapy plays a leading role in the formation of caries. The study of the long-term effects of radiation therapy, chemotherapy, HSCT on the development of dental complications is of interest to identify the most vulnerable groups of patients in order to ensure the possibility of early intervention and improve the quality of life.

Key words: malignant neoplasms, dental disorders, dentition, tooth damage, agenesis, post-radiation complications, polychemotherapy, caries, long-term effects

For citation: Smirnov D.F., Sidorenko L.V. Dental disorders in patients recovered from malignant neoplasms in childhood. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):86–96.

Информация об авторах

Д.Ф. Смирнов: к.м.н., врач-хирург-стоматолог высшей квалификационной категории HighGuard Clinic, e-mail: dfsmirnov2007@yandex.ru; AuthorID: 53467

Л.В. Сидоренко: к.м.н., врач-детский онколог высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, привлеченный сотрудник отдела организации научной деятельности подведомственных учреждений, осуществляющих научные исследования и разработки, Департамента науки и инновационного развития здравоохранения Минздрава России, e-mail: SidorenkoLV@rosminzdrav.ru; Author ID: 697440

Information about the authors

D.F. Smirnov: Cand. of Sci. (Med.), Dental Surgeon of the Highest Qualification Category at High Guard Clinic, e-mail: dfsmirnov2007@yandex.ru; AuthorID: 53467

L.V. Sidorenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Highest Qualification Category, Leading Researcher of the Department of Pediatrics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Engaged Employee of the Department for Organizing Scientific Activities of Subordinate Institutions Carrying out Research and Development the Department of Science and Innovative Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, e-mail: SidorenkoLV@rosminzdrav.ru; Author ID: 697440

Вклад авторов

Д.Ф. Смирнов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Л.В. Сидоренко: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

Authors' contributions

D.F. Smirnov: design of the article, analysis of scientific material, scientific edition of the article

L.V. Sidorenko: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of article, composing a resume

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

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

Успехи лечения в последние несколько десятилетий значительно улучшили прогноз для детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО), что привело к увеличению популяции излеченных пациентов [1]. На сегодняшний день внедрение новых технологий терапии с применением интенсивных протоколов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), терапевтической стратификации для минимизации побочных эффектов и поддерживающей терапии позволяют вылечить почти 80 % детей [2, 3]. В то же время использование противоопухолевых препаратов, лучевой терапии (ЛТ) приводит к неблагоприятным последствиям, которые могут быть неочевидными в течение многих лет. Излеченные пациенты подвержены риску развития неблагоприятных исходов, в том числе ранней смерти, нарушениям роста и развития, снижению фертильности и др. [4].

Риск стоматологической патологии, индуцированной противоопухолевым лечением в период долгосрочной выживаемости, также имеет место [5]. Повреждение тканей с низким потенциалом восстановительных функций, таких как зубы, обуславливает высокую вероятность необратимых изменений [6]. Аномалии развития зубов включают нарушение количества, размеров, формы, минерализации зубов, дефекты формирования дентина и эмали [7]. Медленное развитие зубов, настороженное отношение врачей-детских стоматологов общей сети к указанному контингенту пациентов не позволяет своевременно диагностировать и предотвратить быстро прогрессирующие изменения в ротовой полости [8]. Исследование отдаленных эффектов ЛТ, химиотерапии (ХТ), ТГСК на развитие стоматологических осложнений представляет интерес для выявления наиболее уязвимых групп пациентов в целях обеспечения возмож-

ности раннего вмешательства и улучшения качества жизни [9].

Целью настоящего обзора литературы является представление информации о стоматологических дефектах у детей, развивающихся в результате противоопухолевого лечения. При подготовке обзора использовалась библиографическая база данных электронно-поисковой системы PubMed Национального центра биоинформационных технологий (National Center for Biotechnology Information, NCBI) и Американской национальной медицинской библиотеки (U.S. National Library of Medicine, NLM), входящих в состав Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH). Кроме этого, использовались отечественные материалы российской базы данных eLIBRARY.RU.

Развитие зубов и наиболее частые повреждения

Дентиция человека включает 20 молочных зубов и 32 постоянных зуба. Четыре типа зубов включают 8 резцов, 4 клыка, 8 премоляров и 12 моляров. Главной особенностью молочных зубов является тонкий слой эмали по сравнению с постоянными зубами. Постоянные зубы развиваются аналогично молочным зубам из той же первичной зубной пластинки, но в более поздний срок, а именно с 5-го месяца эмбрионального периода. Эпителиальные зубные органы постоянных резцов, клыков и премоляров образуются позади и ниже оральной поверхности зачатков молочных зубов. Эпителиальные зубные органы моляров образуются на боковой части первичной зубной пластинки, рост которой продолжается кзади вместе с удлинением и ростом челюсти. Зародыш первого моляра появляется на 5-м месяце эмбрионального развития. Зародыш 2-го моляра закладывается в течение перво-

го года жизни, а 3-го моляра — на 4–5-м году жизни. Кальцификация премоляров и постоянных вторых моляров обычно начинается в возрасте от 2 до 3 лет. Обызвествление третьих моляров начинается в среднем в возрасте 8–10 лет, окончательное формирование дентиции заканчивается к 20 годам.

Эмаль зуба является самой твердой тканью в организме человека, что обусловлено высоким содержанием в ней (до 95 %) неорганических веществ. Органическая матрица эмали представляет собой макромолекулярный комплекс, образованный фибриллярным протеидом и кальций-связывающим белком при участии ионов кальция и полярных липидов. Основными минеральными компонентами, из которых построены кристаллы апатитов, являются кальций (33–39 %) и фосфаты (16–18 %). Концентрация этих веществ снижается от поверхностного слоя, наиболее минерализованного, до более глубоких слоев. Различается минерализация и отдельных участков коронки зуба: наиболее минерализованы жевательные поверхности, наименее — придесневые области всех зубов. Стоматологические нарушения могут возникнуть в результате травмы, дефицита питательных веществ, побочного действия некоторых лекарственных препаратов, неблагоприятных экологических факторов. Наиболее токсичным антропогенным химическим фактором является тетрахлордибензодиоксин, оказывающий негативное влияние на органогенез, в том числе и зубов. Стоматологические побочные эффекты после воздействия тетрахлордибензодиоксида напоминают стоматологические aberrации после комплексной терапии ЗНО у детей [10]. В последние годы установлено, что человеческий зуб с незрелостью вершины является развивающимся органом. Стволовые клетки вблизи верхушки способствуют формированию полного корня [11]. Клетки, полученные из кончика апикального сосочка человеческого развивающегося 3-го моляра с незрелыми верхушками, проявляют высокую активность пролиферации и мультилинейной дифференцировки и играют существенную роль в формировании корней развивающихся зубов [12].

Агенезия — наиболее частая стоматологическая мальформация, связанная с отсутствием молочных или постоянных зубов в результате нарушения развития. Агенезия зубов, особенно в тяжелых случаях, вносит вклад в аномальный прикус и может влиять на черепно-лицевое развитие. Агенезия 1-го или 2-го моляров наиболее распространена в отличие от агенезии 3-го или 4-го моляров [13]. Агенезия не может быть диагностирована в возрасте до 6 лет (при отсутствии третьих моляров), что связано с особенностями одонтогенеза детей. Данная аномалия часто ассоциирована с разного типа дефектами: задержкой развития, уменьшением размера и морфологии зубов. Типичные изменения морфологии коронок зубов включают конические или клинообразные зубы, которые распространены при синдромах эктодермальной

дисплазии. Агенезия более 6 зубов определяется как олигодонтия, а термин «анодонтия» используется при отсутствии всех зубов, что возможно только при синдромальных формах эктодермальной дисплазии [14]. «Гиподонтия» — наиболее широко используемый термин в случае отсутствия от 1 до 6 зубов (при исключении третьих моляров). По данным British Orthodontic Society, общая распространенность гиподонтии составляет 6,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,7–7,2). Распространенные формы, в том числе недоразвитие 3-го моляра и одного или нескольких резцов и премоляров, составляют значительное большинство случаев. Распространенность олигодонтии варьирует с приблизительной частотой от 3,2 до 13,3 % случаев в различных популяциях [15].

Меланодонтия — поверхностное окрашивание резцов и клыков в черный цвет при функционировании зуба или развитии в них кариеса. Изменение цвета зубов связано со структурными изменениями твердых тканей зуба в результате включения повреждающего агента в процессы минерализации зубной ткани во время формирования зубов. Гипоплазия эмали — некариозное поражение, связанное с нарушением минерализации или структуры эмали, дентина. Возникновение гипоплазии эмали связано с нарушением метаболических процессов в зачатках зубов. Если при этом затрагивается деятельность амелобластов, развивается гипоплазия эмали; если происходит нарушение на уровне одонтобластов, возникают наиболее тяжелые случаи гипоплазии, сопровождаемые пороками дентина и пульпы зуба. Различают очаговую и системную гипоплазию эмали. В результате воспалительного процесса в области верхушечного периодонта, нарушений белкового обмена, баланса минеральных веществ, поступления или утилизации витаминов, продукции гормонов страдает функция амелобластов, продуцирующих эмаль. Если патологический процесс развивается на стадиях кальцификации уже сформировавшегося зачатка зуба, то вследствие неравномерной минерализации в эмали образуются белые пятна, которые могут затем пигментироваться. При нарушении формирования твердых тканей на ранних стадиях развития зуба амелобласты продуцируют неполноценные структуры, и в таких случаях пятнистость определяется на фоне дефектов эмали, дентина вплоть до полного отсутствия эмали [15]. В целом отклонения зубочелюстной системы от нормы проявляются морфологическими, структурными, функциональными нарушениями, к которым относят изменение численности, размеров, формы зубов, их положения в ряду, нарушение сроков прорезывания и т. д.

Молекулярно-генетические основы регуляции формирования зубов

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании одонтогенеза как в идентификации генов, так и в выяснении роли кодируе-

мых ими белковых продуктов. Гены, вовлеченные в регуляцию процессов клеточного цикла, дифференцировки, морфогенетических реакций и апоптоза, могут быть объединены в несколько сигнальных каскадов. Эпителиальные-мезенхимальные взаимодействия опосредуются многочисленными одновременными и многократно используемыми сигнальными веществами или факторами роста регулируемых генов, которые определяют местоположение, тип, размер и форму зуба, образование упорядоченной серии зубов и их обновление [16]. Сигналы могут быть индуктивными или тормозящими через рецепторные молекулы на клеточной мембране: лигандами сигнальных клеток путем связи со специфическими рецепторами, активацией внутриклеточного каскада, ведущего к регуляции генов-мишеней с помощью факторов транскрипции. Мутации различных генов способны нарушить или остановить развитие всех или некоторых зубов. В большинстве случаев изолированное недоразвитие постоянных зубов связано с генетическими нарушениями. Наиболее изучена на животных моделях взаимосвязь этиологии агенезии зубов с дефектами генов семейств *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2* и сигнального пути EDA [17, 18]. Доказана роль гена *MSX1* в развитии зубов: у гомозиготных мышей при воздействии неблагоприятных факторов имело место отсутствие резцов и задержка развития 1-го и 2-го моляров. Было доказано, что мутации генов *MSX1* и *PAX9*, являясь транскрипционными факторами, активирующими ген в области промотора, вызывают олигодонтию [18]. Другой ген — *MSX2* — экспрессируется в популяциях клеток эмалевого органа. Однако онтогенетические механизмы, с помощью которых *MSX2* функционирует в развитии зубов, и его роли во время дифференцировки эмалевого эпителия остаются до конца неясными [19, 20]. Ген *PAX9* (14q13.3)/*STXBP5L* (3q13.33) (paired box 9) также является членом семейства транскрипционных факторов, который регулирует экспрессию генов, опосредованно участвующих в пролиферации клеток и формировании устойчивости к апоптозу. Мутация R28P N-концевой подобласти гена *PAX9* значительно уменьшает связывание ДНК из парного домена и поддерживает гипотезу о том, что потеря связывания ДНК является патогенетическим механизмом, в результате которого формируется агенезия зубов. Делеция гена *PAX9* и мутации стартового кодона вызывают самые тяжелые дефекты, захватывающие премоляры и первичные моляры [21]. Третьим геном, дефекты которого вызывают агенезию зубов в качестве порока развития, постоянных моляров является *AXIN2*, внутриклеточный агонист передачи сигналов WNT. Мутация потери функции в *AXIN2* на хромосоме 17 особенно важна для процесса, связанного с замещением зубов и развитием постоянных моляров. Axin-связанный белок играет важную роль в регулировании стабильности сигнального пути.

Ген *WNT10A* идентифицирован как ответственный за различные аутосомно-рецессивные формы эктодермальной дисплазии, включая онихо-одонто-кожную дисплазию, также играет существенную роль в регуляции развития зубов человека [22]. Так, при секвенировании панели 34 пациентов с изолированной несиндромальной гиподонтией мутации гена *WNT10A* были выявлены в 56 % случаев, мутации генов *MSX1*, *PAX9* и *AXIN2* в 3 %, 9 % и 3 % случаев соответственно [23]. При исследовании гена *WNT10A* на небольшой группе (65 неродственных пациентов) зарегистрировано 50 мутаций, в том числе 32 новых, что составило 16 % случаев. В целом идентифицированные гены, которые затрагивались при разных формах агенезии зубов, оказались почти исключительно генами, которые регулируют развитие зубов. Мутации в основном касаются всех основных сигнальных путей и транскрипционных факторов, обеспечивающих эти сигналы. Новые находки функций генов подкрепили эту тему [22]. Фенотипическая экспрессия мутаций *WNT10A* показывает высокую степень изменчивости. Предполагается, что другие гены могли бы функционировать с *WNT10A* в регуляции развития эктодермальных органов. Вовлечение мутаций других генов, таких как *EDA*, неясно. Не исключено, что мутация *EDA* взаимодействует с мутацией *WNT10A*, чтобы играть определенную роль в агенезии зубов. При анализе структуры ДНК 88 пациентов с изолированной агенезией дигенетические мутации *WNT10A* и *EDA* были выявлены у 2 (2,27 %) больных [24]. Были изучены мутации других генов на предмет ассоциации с челюстно-лицевыми патологиями. Среди них особенно выделяются ген *MMP* (matrix metalloproteinase gene), играющий важную роль в краниофациальном развитии, а также *BMP* (bone morphogenetic protein gene), которые напрямую участвуют в каскаде реакций на первых этапах одонтогенеза. Описаны аспекты эндогенной экспрессии и некоторые регуляторные последовательности *BMP-4* в развитии черепно-лицевых аномалий. По данным B.L. Thériault, M.W. Nachtigal (2013), выявленные полиморфизмы rs522616 (*MMP*) и rs1884304 (*BMP2*), располагаются в промоторе гена и обеспечивают регуляторный эффект на транскрипцию и функцию. Хотя не до конца изучены морфогенетические программы, в которых *BMP-4* и *MMP* играют решающую роль (например, дисплазия конечностей и развитие зуба), четко доказана связь между изменениями в этих генах и агенезией зубов [25]. Таким образом, при развитии дентиции связь между клетками и тканями осуществляется посредством взаимодействия многочисленных сигнальных молекул, определяя идентичность, размер, форму зубов, регулируя их развитие. В период формирования и развития зубов неблагоприятные факторы, в том числе облучение и ХТ, способны изменять развитие зуба, что происходит под строгим генетическим контролем.

Стоматологические нарушения, возникающие после лечения опухоли в детском возрасте

Противоопухолевая терапия у детей влияет на развитие зубов либо путем прямого токсического воздействия на одонтогенные клетки, либо путем нарушения сигнальных взаимодействий между эктодермой и мезенхимой. В исследовании случай—контроль на небольшой выборке, состоящей из 56 пациентов с острым лимфобластным лейкозом и эквивалентного числа здоровых пациентов, у 80,4 % получавших полихимиотерапию (ПХТ), облучение, ТГСК зарегистрирована одна стоматологическая аномалия [26, 27]. Группой Childhood Cancer Survivor (CCS) были изучены частотные характеристики и факторы риска здоровья полости рта и одонтогенеза у 9308 больных. Период наблюдения составил 16 лет, в исследование был также включен 2951 сиблинг. Средний возраст на момент постановки диагноза рака составлял 6 лет, среднее время от постановки диагноза до интервью было 22 года. В многофакторном анализе установлено, что излеченные пациенты по сравнению с сиблингами имели более высокую частоту всех неблагоприятных стоматологических исходов, включая микродонтию (9,2 % против 3,3 %), гиподонтию (8,2 % против 5,3 %), аномальное развитие корней (5,4 % против 1,9 %), гипоплазию эмали (11,7 % против 5,3 %), а также потерю более 6 зубов из-за распада или болезни десен (4,8 % против 1,8 %). Кроме этого, излеченные пациенты в отличие от сиблингов имели серьезные поражения десен (6,7 % против 5,7 %), увеличение частоты ксеростомий (2,8 % против 0,3 %), большую потребность в зубных протезах (3 % против 1,7 %). В многомерном анализе у излеченных больных чаще сообщалось о микродонтии (общий риск (ОР) — 3,0; 95 % ДИ 2,4—3,8), гиподонтии (ОР — 1,7; 95 % ДИ 1,4—2,0), аномалии корня (ОР — 3,0; 95 % ДИ 2,2—4,0), нарушении эмали (ОР — 2,4; 95 % ДИ 2,0—2,9), потере зубов ≥ 6 (ОР — 2,6; 95 % ДИ 1,9—3,6), тяжелом гингивите (ОР — 1,2; 95 % ДИ 1,0—1,5) и сухости во рту (ОР — 9,7; 95 % ДИ 4,8—19,7) [28, 29]. Распространенность недоразвития постоянных зубов (исключая третьи моляры) у пациентов после ТГСК была в 4 раза больше по сравнению с популяцией здоровых детей и составила 31 % против 8 %, что указывает на значительное влияние ХТ и ЛТ на развитие зубов у детей. Наиболее часто имело место отсутствие вторых премоляров нижней челюсти (42 %), далее следует отсутствие вторых премоляров верхней челюсти (29 %) и боковых резцов верхней челюсти (19 %). Потеря постоянных вторых моляров была очень редкой (1,4 %) [30].

Механизмы цитотоксического эффекта ПХТ и радиационного повреждения известны. Максимально переносимые дозы и переносимость лекарственной токсичности противоопухолевых препаратов увеличиваются при введении гемопоэтических факторов роста и стволовых клеточных трансплантатов. Более того, когда противоопухолевые препараты име-

ют различные профили токсичности, повреждение здоровых тканей уменьшается, риск лекарственной устойчивости снижается [31]. О нарушениях одонтогенеза сообщалось после введения некоторых химиотерапевтических агентов, таких как циклофосфамид, винкристин, актиномицин D, доксорубин и даунорубин. Типичные дозозависимые эффекты включают: уменьшение толщины стенки дентина, уменьшение ширины зуба, а при высоких дозах — нарушение одонтогенеза и дегенерацию пролиферирующих клеток зубов. Результатом прямой токсичности является некроз, при более низких дозах запускаются процессы апоптоза [32]. В экспериментах на животных интраперитонеальное введение циклофосфана в дозе от 25 до 125 мг/кг массы тела вызвало нарушение формирования резцов верхней и нижней челюстей. Снижение темпов роста резцов происходило после назначения дозы циклофосфамида 40 мг/кг, это сопровождалось повреждением преодонтобластов [30, 33]. В другом экспериментальном исследовании оценивалось влияние циклофосфана на развитие коренных зубов при дозе 100 мг/кг. Корни первых коренных зубов в основной группе были короче, чем в контрольной. Кроме того, в основной группе с большей частотой прослеживался V-образный корень. Вышеуказанные изменения связаны с разрушением эпителиальной оболочки, ранней ее потерей, что приводило к нарушению нормального формирования корней и необратимому развитию короткого корня. Увеличение дозы циклофосфана до 150 мг/кг приводило к прерыванию одонтогенеза [34]. Пр продемонстрирован токсический эффект однократной дозы циклофосфамида (300 мг/кг) — отмечался некроз примитивных мезенхимальных клеток и преодонтобластов пульпы, значительные изменения в слоях эмалевого органа. В большинстве клеток отмечались дегенеративные изменения, включая обширную вакуолизацию цитоплазмы, секвестрацию ядерных изменений, начиная от относительной целостности до полной дезорганизации. Повреждений одонтобластов и амелобластов, находящихся вне стадии митоза, не наблюдалось. Изменения прогрессировали в течение 2—3 дней, восстановление происходило только через 7 дней после введения циклофосфана [35].

Другие исследования подтвердили наличие непо- ражаемых дифференцированных одонтобластов независимо от дозы и высокую чувствительность их предшественников к введению циклофосфана. Отмечалось дозозависимое соотношение между суммарной дозой циклофосфамида (более 7500 мг/м²) и стоматологическими нарушениями: аплазия, микродонтия, нарушение соотношения корня/короны. Кроме этого, при лечении циклофосфамидом отмечалось снижение продукции слюны [36]. После введения винбластана отмечались изменения морфологии амелобластов, что приводило к нарушению формирования эмали в период от 1 до 6 ч после инъекции с обратимостью большинства изменений в течение 48 ч.

Изучено влияние винбластина на одонтобласты и преодонтобласты: через 6 ч после инъекции (2 мг/кг) отмечались незначительные изменения (смещение ядра, зернистость в цитоплазме), в течение 24 ч регистрировались изменения формы или их уничтожение. Указанные изменения сохранялись в течение 15 дней с постепенной нормализацией к 60-му дню. В дифференцированных одонтоблестах также сохранялись морфологические изменения, однако через 7 дней в районе морфологически измененных одонтобластов отмечалось появление молодых здоровых преодонтобластов [37, 38].

После однократной инъекции доксорубицина в дозе 5 мг/кг массы тела в резцах крыс регистрировалось разрушение преодонтобластов и некоторых соседних мезенхимных клеток пульпы. Чем более зрелыми были одонтобласты, тем более высокой была устойчивость к токсическому воздействию препарата. Полностью дифференцированные одонтобласты не были затронуты. В последующие 3–7 дней вблизи области разрушенных клеток отмечается появление мезенхимальных клеточных скоплений предшественников и идет процесс восстановления. Нерегулярные отложения дентина при формировании пульпы более заметны при увеличении дозы доксорубицина (10 и 20 мг/кг). При разделении суммарной дозы доксорубицина на несколько меньших доз отмечалось возрастание одонтогенной цитотоксичности и значительная задержка регенерации по сравнению с введением однократной дозы. Такого же рода изменения были зарегистрированы после введения адриамицина в дозе 5,3 мг/кг. Воспаление альвеолярной кости, окружающей вершину зуба, сохранялось до 18-го дня и не восстанавливалось на 60-й день. Образование эмали при введении противоопухолевых антибиотиков оставалось неизменным [38, 39].

Продemonстрирован дефицит корней зубов в результате комплексной ПХТ: длина корней 1-го и 3-го моляров верхней челюсти у животных варьировала от 41 до 70 % от контрольных значений. Менее развитые третьи моляры пострадали больше, чем первые коренные зубы. Отмечалось истончение корней по сравнению с корнями контрольной группы. Короткие корни в отдаленном периоде наблюдения могут быть причиной патологии пародонта, что ставит под угрозу долгосрочное выживание зуба.

ЛТ увеличивает тяжесть нарушений, вызванных программной ХТ. Статистически значимых различий в частотных характеристиках стоматологических аномалий между пациентами, получавшими программное лечение только химиопрепаратами или комбинированное лечение (ХТ + облучение), получено не было [40]. ЛТ направлена на достижение местного и регионального контроля над злокачественной опухолью с приемлемым уровнем повреждения соседних нормальных тканей. Быстро пролиферирующие клетки (клетки слизистой оболочки полости рта, гемопоэтические стволовые клетки, многие опухолевые

клетки) повреждаются легче в отличие от непролиферирующих клеток (нейроны, зрелые кроветворные клетки). Чувствительность клеток к радиации зависит также от фазы клеточного цикла во время облучения, однако очень высокие дозы облучения уничтожают даже непролиферирующие клетки. При воздействии облучения нарушается регенерация тканей путем вовлечения механизма ограниченной дееспособности. В ответ на повреждение ДНК происходит индукция апоптоза, старение или аномальная дифференцировка стволовых и мезенхимальных клеток, усиление дифференцировки с последующим функциональным истощением. При исследовании радиобиологических свойств стволовых клеток апикального сосочка был выявлен радиорезистентный фенотип, однако способность формирования твердых тканей зуба в естественных условиях после облучения была значительно снижена. Тем не менее способность клеток-предшественников к самообновлению может быть эффективным источником клеток для регенерации тканей в естественных условиях [41]. Первым признаком радиационной травмы в течение нескольких часов после облучения является фрагментация ядер пролиферативной зоны в предшественниках одонтобластов и амелобластов. Радиационно-индуцированное разрушение кровеносных сосудов приводит к тяжелым кровоизлияниям, отеку, тромбозу сосудов пульпы, формированию кистозных полостей. В результате нарушения кровоснабжения происходят вторичные дегенеративные изменения, что в конечном итоге приводит к необратимым изменениям в образовании твердых тканей зуба. При сублетальном повреждении клеток предусмотрены механизмы восстановления первоначальной структуры молекулы ДНК в течение нескольких часов. При обширном повреждении клетки не в состоянии восстановить ДНК и погибают во время деления или запускается механизм запрограммированной гибели клеток [42].

Эффекты влияния облучения на развитие зубов хорошо известны: изменяется целостность зубов, идет процесс формирования черепно-лицевого дисморфизма. Степень и тяжесть этих эффектов зависят от возраста ребенка на момент установления диагноза, типа опухоли и дозы облучения. Минимальная доза облучения, вызывающая изменения в клетках и тканях зуба, варьирует от 2 до 4 Гр. Радиационное повреждение в суммарной дозе до 4 Гр носит обратимый характер и может быть макроскопически незаметным. Дозы облучения от 15 до 40 Гр вызывают тяжелые инсульты, нарушение одонтогенеза, проявляющееся в виде изменения размера зуба и формы (короткие, конические или затупленные корни, микродонтия), анкилоза зубов или агенезии. В экспериментах на животных после облучения в дозе 20 Гр отмечалось дозозависимое от времени прекращение формирования корней зуба: апикальные концы в развивающихся зубах были частично или полностью герметизированы. Было доказано полное уничтожение

пролиферирующих одонтобластов после применения дозы облучения 42 Гр. Более высокие дозы облучения (45 Гр, 55 Гр и 75 Гр) в зависимости от стадии развития вызывают дегенеративные изменения, вплоть до торможения дальнейшего развития коронки и корня и уничтожения ростков третьих моляров [43].

Стадия развития зубов имеет решающее значение. В случае сформированных коренных зубов помимо дефицита корней 1-го и 2-го моляров имеет место анкилоз зубов, а третьи моляры, менее развитые в момент облучения, могут представлять собой неразвитую дентинную массу [44]. Краниальное облучение приводит к более расширенному спектру стоматологической патологии, что подтверждено исследованием, включающем 423 панорамных рентгенограммы пациентов с ОЛЛ. Были отмечены следующие нарушения: задержка роста корней – 24,4 % ($n = 103$), микродонтия – 18,9 % ($n = 80$), гиподонтия – 8,5 % ($n = 36$), сохранение молочных зубов – 4,0 % ($n = 17$) в отличие от пациентов, не получающих ЛТ (42 % против 32 %). Частота этих факторов коррелировала с возрастом на момент начала лечения, кроме этого, отмечен статистически достоверный дозозависимый эффект. ОР радиационного воздействия для всех возрастов в суммарной очаговой дозе (СОД) до 20 Гр составляет 1,3 (95 % ДИ 1,2–1,5) против 5,6 (95 % ДИ 3,7–8,5) при дозе облучения ≥ 20 Гр. Кроме того, максимальный дозозависимый эффект облучения в СОД > 20 Гр прослеживается в возрастной группе от 6 до 10 лет, где ОР наиболее высокий и составляет 9,6 (95 % ДИ 4,1–22,4). Воздействие дозы облучения > 20 Гр способствовало более высокому риску развития стоматологической патологии: от 4-кратного до 10-кратного [45]. Краниофациальные и стоматологические нарушения имеют место почти у 90 % лиц, получающих высокие дозы ЛТ в области головы и шеи в возрасте до 10 лет. В исследовании случай–контроль, включающем 47 пациентов в долгосрочном периоде после облучения мантийной зоны в дозе 37 Гр по поводу болезни Ходжкина и 149 здоровых детей в возрасте от 7 до 12 лет, агенезия третьих моляров верхней и нижней челюстей у излеченных пациентов регистрировалась чаще. Помимо этого, отмечалась гипоплазия коронковой части и дефицит корней [40]. Дозы ЛТ (≥ 30 Гр) для выполнения миелооблативных режимов при подготовке ТГСК также способствуют высокой степени повреждения кости и деформации мягких тканей [46]. Высокие дозы ЛТ (50–70 Гр) сопровождаются риском развития остеорадионекроза челюстей. Вышеуказанный побочный эффект ЛТ обычно происходит в течение одного года после завершения лечения. Облучение приводит к необратимым повреждениям в остеocyтах с постепенной гиповаскуляризацией, изменениям в системе ремоделирования, атрофии тканей, асептическому некрозу или присоединению инфекции. Васкуляризация нижней челюсти более бедна по сравнению с верхней, плотность костной ткани выше, вследствие чего структуры нижней челюсти гораздо более

восприимчивы. Клинические проявления остеорадионекроза могут включать боль, тризм, нагноение в области очага поражения, формирование орофациального свища. Прогрессирование процесса приводит к интраоральной и/или внеротовой фистуле и патологическим переломам. Удаление зубов и коррекция стоматологических дефектов в облученных регионах уже давно признаны основными факторами риска развития остеорадионекроза [47]. Однако в педиатрической популяции это осложнение встречается редко, поскольку возникает при облучении ротовой полости или первичных опухолях близлежащих областей. Следует отметить, что радиационное воздействие на кости не уменьшается с течением времени, а скорее увеличивается – сохраняющаяся гиповаскуляризация ведет к прогрессирующему фиброзу.

Облучение головы и шеи часто приводит к повреждению слюнных желез. ЛТ изменяет состав слюны, увеличивая ее вязкость, снижая ее буферные свойства и выработку, изменяя иммунобиологические параметры и концентрацию электролитов. В результате формируется ощущение сухости во рту (ксеростомия). Вышеуказанные нарушения регистрируются как на ранней стадии, так и в процессе лучевого лечения. Продолжительность депрессии функции слюнных желез варьирует среди пациентов. Восстановление адекватной слюны может быть постепенным, в течение нескольких месяцев по окончании ЛТ. Необратимые изменения слюнных желез вызывают потерю способности секреции. Степень радиационно-индуцированных слюнных дисфункций зависит от дозы радиации, объема облученной ткани железы и характера слюнных желез. Функциональные нарушения слюнных желез приводят к затрудненной оральной функции, жжению, трещинам губ, повышенной восприимчивости к инфекции полости рта и кариесу [36, 48].

Редким осложнением ЛТ является тризм – хроническое уменьшение ротового отверстия (< 20 мм). Гипомобильность височно-нижнечелюстного сустава рассматривается в качестве основы развития этого осложнения. Механизмы, с помощью которых формируется постлучевая нижнечелюстная гипомобильность, и факторы, определяющие скорость наступления, тяжесть и степени мало изучены. Считается, что развитие этого осложнения происходит в 3 этапа: начальная или неспецифическая воспалительная фаза, фиброзно-клеточная фаза и фаза уплотнения, которая ведет к потере функции движения и расширения [49]. Применение фракционирования позволяет уменьшить токсическое воздействие на нормальные ткани, которые обладают большей способностью к восстановлению после сублетальных радиационных травм, в отличие от злокачественных клеток [49].

В литературе очень мало данных о влиянии миелооблативных режимов кондиционирования перед ТГСК на развитие корневой системы зуба при лечении ЗНО в детском возрасте. По имеющимся сообщениям, разработанные режимы кондиционирования

при ТГСК вызывают агенезию зубов от 31 до 80 % [46]. В большинстве случаев нет твердых диагностических критериев диагностики микродонтии. Рентгенологические микрооценки одонтоза после противоопухолевой терапии основаны на вертикальных измерениях и клинических решениях [28]. Соотношение корень—корона может быть использовано в качестве исходных данных и ссылки, чтобы помочь в диагностике ортодонтического лечения, планирования и прогнозирования, а также оценки развития корневого дефицита [50]. Однако более точным является определение площади поверхности корня. В исследование случай—контроль были включены 69 панорамных рентгенограмм, контрольную группу составили здоровые пациенты в эквивалентном числе. С помощью компьютерной программы определялась площадь поверхности корня, которая в основной группе оказалась значительно меньше по сравнению с контрольной группой, особенно у пациентов получающих тотальное облучение тела (ТОТ) в режиме подготовки к ТГСК. Статистически значимой разницы в различных возрастных группах не было замечено [8]. Результаты нелегко сравнивать, поскольку они зависят от изменений в методологии исследований, возраста пациентов и протоколов лечения.

Серьезными стоматологическими осложнениями ТГСК после применения миелоаблативных режимов кондиционирования с применением ТОТ являются дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и нарушение вертикального роста краниофациальной области. Последние обычно описывают как значительно более низкий линейный вертикальный рост в альвеолярной высоте без каких-либо существенных различий длины в верхней и нижней челюстях [51]. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава наиболее часто встречалась у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [50]. Распространенность дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у реципиентов ТГСК выше по сравнению со здоровыми лицами. Пациенты, получившие ТГСК в качестве метода лечения ЗНО до 3-летнего возраста, имеют более высокий риск возникновения стоматологических нарушений и аномалий развития и роста лица [52]. Наиболее важными факторами риска оральных дисфункций являются хроническая РТПХ, облучение области головы и шеи, возраст пациента на момент трансплантации, включение в миелоаблативные режимы кондиционирования бусульфана [49]. Оральные изменения затрагивают слизистую оболочку полости рта, слюнные железы, речевые и языковые мышцы, вкусовые рецепторы, десны, которые могут полностью регрессировать при разрешении хронической РТПХ [48].

Воспалительные изменения в соединительной и мышечной тканях в результате химиолучевого лечения приводят к фиброзу, задержке роста, формированию аномального прикуса и ограничению подвижности. Это осложнение имеет место у половины

пациентов с РТПХ в результате поражения слизистой ротовой полости, дисфункции слюнных желез и проявлений кожного склероза. Клиническим проявлением дисфункции височно-нижнечелюстного сустава являются болезненность и ограничения при попытке открыть рот. Последствия черепно-лицевых нарушений развития после ТГСК носят стойкий характер, приводят к эстетической и функциональной недостаточности пародонта, резорбции кости, нарушению жевательной способности, а также риску ранней потери зубов, тем самым ставя под угрозу долгосрочное поддержание здоровья полости рта. Вышеуказанные изменения наблюдаются приблизительно у 17 % пациентов с хронической РТПХ и значительно ухудшают качество их жизни [48].

Дети, получившие противоопухолевое лечение в первые годы жизни, отображают самые тяжелые зубные дефекты ввиду большей опасности нарушений развития незрелых зубов по сравнению с полностью развитыми зубами [53]. Возраст пациентов реципиентов ТГСК является более значимым фактором риска, нежели ТОТ, хотя само по себе ТОТ является дополнительным фактором стоматологической патологии. Существует положительная корреляция с высокой распространенностью стоматологических и черепно-лицевых нарушений между возрастом пациента на момент ТГСК и ЛТ. Агенезия и микродонтия зубов после ТГСК, включая третьи моляры, зарегистрированы у 100 % больных в возрасте младше 3 лет на момент ТГСК, у 78 % пациентов 3–5 лет и у 50 % в возрасте старше 5 лет. Ранний возраст на момент ТГСК предрасполагает к разрушению зубного зачатка при формировании постоянных зубов и минерализации вследствие ХТ или химиолучевой терапии. Высокая распространенность пациентов с недоразвитием зубов и большим числом отсутствующих зубов в группах раннего возраста указывает на высокий риск развития стоматологических нарушений. В возрасте 5 лет зубы уже находятся в стадии минерализации, однако минерализация третьих моляров начинается в возрасте 9–10 лет. Дети старше 5 лет на момент ТГСК имеют риск недоразвития третьих моляров в 43 % случаев, тогда как отсутствие других зубов практически не отмечается [40]. Дети младше 4 лет, получавшие высокодозную ПХТ, входят в группу высокого риска по агенезии зубов. В небольшом исследовании, включающем 26 пациентов, изучался риск формирования стоматологических аномалий у детей различных возрастных групп, получающих в качестве миелоаблативных режимов подготовки к ТГСК стандартную ПХТ, высокодозную ПХТ и высокодозную ПХТ в сочетании с ТОТ. В результате исследования агенезия и/или микродонтия были выявлены в 66 % случаев у пациентов до 4 лет против 18 % у пациентов более старшего возраста. Статистически значимой разницы между высокодозной ПХТ и высокодозной ПХТ в сочетании с ТОТ получено не было. Назначение высоких доз бусульфана в сравнении с высокими

ми дозами циклофосфида приводило к большему числу стоматологических аномалий. Вышеуказанные аномалии касались вторых премоляров и вторых моляров без вовлечения первых моляров и резцов [48].

Увеличение риска развития дефектов эмали и стоматологических аномалий развития у детей, получавших лечение в возрасте до 3 лет, показано в пилотном исследовании случай—контроль в итальянской популяции пациентов [54]. При изучении влияния программной терапии лимфом и солидных опухолей на небольшой группе пациентов ($n = 32$) исследователями группы CCS также описан ряд стоматологических нарушений развития: аномалии развития корней были зарегистрированы у 86,4 %, недоразвитие зубов—агенезия — у 16,2 %, микродонтия — у 13,5 %. В отличие от здоровых лиц первый и второй премоляры или вторые моляры были более поражены. Статистически значимых различий в частотных характеристиках стоматологических аномалий между пациентами, получавшими программное лечение только химиопрепаратами или комбинированное лечение (ХТ + облучение), не было получено. Среди нозологических форм ЗНО стоматологические нарушения наиболее часто регистрируются при нейробластоме. Это связано с возрастными особенностями развития этой патологии. В исследовании, проводимом St. Jude Children's Research Hospital, включающем 542 ребенка с нейробластомой за период 30 лет, оценивалась частота клинически и рентгенологически видимых стоматологических нарушений. Из 52 пациентов, отвечающих критериям исследования, включая 23 детей в возрасте до года, 71 % продемонстрировали стоматологические аномалии [44].

Важными факторами, влияющими на формирование кариесрезистентности, являются состав и структура эмали, степень ее зрелости, течение процесса созревания после воздействия повреждающих факторов. Весь период созревания эмали зубов рассматривается как период высокого риска для развития кариеса. ЛТ, по мнению ряда авторов, играет ведущую роль в формировании кариеса у пациентов, получающих программное лечение. Это было подтверждено в 64 работах, опубликованных за 18-летний период: общая распространенность кариеса зубов составила 28,1 % [52].

В арсенале у стоматологов до настоящего времени все еще недостаточно объективных прижизненных методов диагностики, позволяющих оценить функциональное состояние зуба. Доказана возможность использования спектрофотометрии в качестве метода, позволяющего получать объективную информацию по изменению оптических свойств эмали как при процессах деминерализации, так и реминерализации [55].

Для исследования степени снижения минеральной плотности преимущественно нижней челюсти используется метод эхоостеометрии. С отягощением хронического генерализованного пародонтита происходит снижение количественных в функциональном

отношении типов костной ткани компактной и губчатой, что указывает на развитие остеопоротических явлений в кости нижней челюсти при усугублении воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса. Для устранения аномалий применяются различные механические приспособления (ортодонтические аппараты), с помощью которых удается изменить в желаемом направлении взаимоотношение зубных рядов, их форму, положение отдельных зубов или групп. Используются аппаратно-хирургические методы, протетические методы (пришлифовывание и протезирование). Наиболее предпочтительным методом выбора лечения зубочелюстных аномалий у детей и подростков является комбинированный метод, т. е. сочетание аппаратного, функционального, хирургического и других методов лечения [27].

Клеточные технологии, основой развития которых служат стволовые клетки, являются перспективной отраслью современной медицины. В хирургической стоматологии стволовые клетки используются при восстановлении дефектов нижней челюсти, тканевых структур зуба, устранении повреждений после удаления опухолей челюсти. Ключевым моментом является модификация микроокружения клеток, в результате чего происходит активация эндогенных стволовых клеток и запускаются спящие механизмы спонтанной репарации. В испытаниях на мышах с помощью стволовых клеток можно вырастить ткани, составляющие основу зуба, однако полноценных живых компонентов человеческих зубов в настоящее время не получено [10].

Заключение

С увеличением продолжительности жизни детей, излеченных от ЗНО, последствия противоопухолевого лечения становятся все более известными. Облучение и ХТ вызывают нежелательные побочные эффекты и в случае травмы тканей с низким потенциалом восстановления, к которым относятся зубы, приводят к необратимому повреждению. В результате программной ХТ или ТГСК формируются следующие стоматологические нарушения: повышенный риск для развития полостей, сокращение или утончение корней зубов, отсутствие зубов или корней, проблемы формирования зубной эмали по типу белых пятен и/или нарушения цвета эмали. Облучение полости рта и слюнных желез приводит к микродонтии, ранней потере зубов, задержке выпадения молочных зубов и прорезывания постоянных, проблемам развития зубов, сухости, изменению вкуса, ограничению способности полностью открыть рот. В более редких случаях ЛТ вызывает дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, аномальный рост костей, периодонтиты, остеорадионекрозы после стоматологической хирургии или удаления зубов. Возраст больных является значимым фактором риска. Пациенты раннего возраста имеют более выраженные повреждения всего спектра стоматологических нарушений. Ввиду

медленного развития зубов у пациентов, которые получили противоопухолевое лечение в детском возрасте, проблемы возникают по истечении длительного периода времени, поэтому забота о зубах и деснах при лечении онкологических заболеваний в детском возрасте является важным аспектом терапии. Однако эффекты влияния высоких доз противоопухолевой ХТ, общего облучения тела в отношении недоразвития зубов изучены недостаточно. Пороки

развития зубов являются постоянными, что делает их хорошими органами-мишенями для изучения неблагоприятного воздействия повреждающих факторов. Необходима разработка единой методики объективной оценки развития стоматологических нарушений и мер по снижению неблагоприятного воздействия противоопухолевой терапии, что приведет к снижению заболеваемости и смертности при долгосрочном наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Phillips S.M., Padgett L.S., Leisenring W.M., Stratton K.K., Bishop K., Krull K.R., Alfano C.M., Gibson T.M., de Moor J.S., Hartigan D.B., Armstrong G., Robison L.L., Rowland J.H., Oeffinger K.C., Mariotto A.B. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(4):653–63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1418.
- Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030–43. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2.
- Злодеева Е.А., Резник Н.В., Вялкова А.А., Сидоренко Л.В. Состояние здоровья пациентов, получивших противоопухолевое лечение в детском возрасте, и проблемы реабилитации на региональном уровне. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2018;(1):22–9. [Zlodeeva E.A., Reznik N.V., Vyalkova A.A., Sidorenko L.V. The health status of patients who received antitumor treatment in childhood, and the problems of rehabilitation at the regional level. *Pediatricskiy vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Urals* 2018;(1):22–9. (In Russ.).]
- Applebaum M.A., Cohn S.L. Surveillance of Childhood Cancer Survivors: A Lifelong Affair. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3531–2. doi: 10.1200/JCO.2015.62.7703.
- Обухов Ю.А., Карелин А.Ф. Контроль здоровья ротовой полости детей и подростков, перенесших лечение злокачественных новообразований. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2018;(2):63–72. [Obukhov Yu.A., Karelin A.F. Monitoring the oral health of children and adolescents who have undergone treatment for malignant neoplasms. *Pediatricskiy vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Urals* 2018;(2):63–72. (In Russ.).]
- Mladosičevićová B., Jurković R., Izakovićová H.L. Dental abnormalities after treatment for childhood cancer. *Klin Onkol* 2015;28(1):20–3. doi: 10.14735/amko201520.
- Yeazel M.W., Gurney J.G., Oeffinger K.C., Mitby P.A., Mertens A.C., Hudson M.M., Robison L.L. An examination of the dental utilization practices of adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Public Health Dent Winter* 2004;64(1):50–4. doi: 10.1111/j.1752-7325.2004.tb02726.x.
- Landier W., Armenian S., Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):275–300. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.017.
- Sonoyama W., Liu Y., Fang D., Yamaza T., Seo B.M., Zhang C., Liu H., Gronthos S., Wang C.Y., Wang S., Shi S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006;1(1):e79. doi: 10.1371/journal.pone.0000079.
- Witkowska-Zimny M. Dental Tissue as a Source of Stem Cells: Perspectives for Teeth Regeneration. *J Bioengineer Biomedical Sci* 2011;S2. doi: 10.4172/2155-9538.S2-006.
- Abe S., Yamaguchi S., Watanabe A., Hamada K., Amagasa T. Hard tissue regeneration capacity of apical pulp derived cells (APDCs) from human tooth with immature apex. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;371(1):90–3. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.016.
- Carter K., Worthington S. Morphologic and Demographic Predictors of Third Molar Agenesis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2015;94(7):886–94. doi: 10.1177/0022034515581644.
- Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009;312B(4):320–42. doi: 10.1002/jez.b.21277.
- Neto O.L.C., Reis M.F., de Sabóia T.M., Tannure P.N., Antunes L.S., Antonio A.G. Clinical and Genetic Analysis of a Nonsyndromic Oligodontia in a Child. *Case Rep Dent* 2014;2014:137621. doi: 10.1155/2014/137621.
- Pekka L.G., Antonini H., Luder H.U. Discoloration of teeth from tetracyclines – even today? *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121(5):414–31. PMID: 21656385.
- Mitsiadis T.A., Luder H.U. Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again. *Clin Genet* 2011;80(4):319–29. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01762.x.
- Lei K.E., Wang L., Ma B., Shi P., Li L., Che T., He X. Effect of an EDA-A1 gene mutant on the proliferation and cell cycle distribution of cultured human umbilical vein endothelial cells. *Exp Ther Med* 2016;11(2):535–9. doi: 10.3892/etm.2015.2952.
- Jumlongras D., Bei M., Stimson J.M., Wang W.F., DePalma S.R., Seidman C.E., Felbor U., Maas R., Seidman J.G., Olsen B.R. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;69(1):67–74. doi: 10.1086/321271.
- Bei M., Stowell S., Maas R. Msx2 Control Ameloblast Terminal Differentiation Dev Dyn 2004;231(4):758–65. doi: 10.1002/dvdy.20182.
- Onnida W., Piranit N. Preaxial polydactyly associated with a MSX1 mutation and report of two novel mutations. *Am J Med Genet A* 2016;170A(1):254–9. doi: 10.1002/ajmg.a.37417.
- Jumlongras D., Lin J.Y., Chapra A., Seidman C.E., Seidman J.G., Maas R.L., Olsen B.R. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. *Hum Genet* 2004;114(3):242–9. doi: 10.1007/s00439-003-1066-6.
- Wang B., Li H., Liu Y., Lin X., Lin Y., Wang Y., Hu X., Zhang Y. Expression patterns of WNT/β-CATENIN signaling molecules during human tooth development. *J Mol Histol* 2014;45(5):487–96. doi: 10.1007/s10735-014-9572-5.
- van den Boogaard M.J., Créton M., Bronkhorst Y., van der Hout A., Hennekam E., Lindhout D., Cune M., Ploos van Amstel H.K. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet* 2012;49(5):327–31. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100750.
- He H., Han D., Feng H., Qu H., Song S., Bai B., Zhang Z. Involvement of and interaction between WNT10A and EDA mutations in tooth agenesis cases in the Chinese population. *PLoS One* 2013;8(11):e80393. doi: 10.1371/journal.pone.0080393.
- Jumlongras D., Lachke S.A., O'Connell D.J., Aboukhalil A., Li X., Choe S.E., Ho J.W.K., Turbe-Doan A., Robertson E.A., Olsen B.R., Bulyk M.L., Amendt B.A., Maas R.L. An evolutionarily conserved enhancer regulates Bmp4 expression in developing incisor and limb bud. *PLoSOne* 2012;7(6):e38568. doi:10.1371/journal.pone.0038568.
- Maciel J.C., de Castro C.G. Jr, Brunetto A.L., Di Leone L.P., da Silveira H.E. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):361–5. doi: 10.1002/pbc.22108.

27. Burden D., Mullally B., Sandler J. Orthodontic treatment of patients with medical disorders. *Eur J Orthod* 2001;23(4):363–72. doi: 10.1093/ejo/23.4.363.
28. Kaste S.C., Goodman P., Leisenring W., Stovall M., Hayashi R.J., Yeazel M., Beiraghi S., Hudson M.M., Sklar C.A., Robison L.L., Baker K.S. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009;115(24):5817–27. doi: 10.1002/cncr.24670.
29. Garming Legert K., Remberger M., Ringdén O., Heimdahl A., Dahlöf G. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(3):404–10. doi: 10.1038/bmt.2011.96.
30. Holttä P., Alaluusua S., Saarinen-Pihkala U.M., Peltola J., Hovi L. Agenesis and Microdontia of Permanent Teeth as Late Adverse Effects after Stem Cell Transplantation in Young Children Cancer 2005;103(1):181–90. doi: 10.1002/cncr.20762.
31. Näsman M., Hammarström L. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontol Scand* 1996;54(5):287–94. doi: 10.3109/00016359609003540.
32. Lyaruu D.M., van Duin M.A., Bervoets T.J., Woltgens J.H., Bronckers A.L. Effects of actinomycin D on developing hamster molar tooth germs in vitro. *Eur J Oral Sci* 1997;105(1):52–8. doi:10.1111/j.1600-0722.1997.tb00180.x.
33. Koppang H.S. Histomorphologic investigations on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. *Scand J Dent Res* 1973;81(5):383–96. doi: 10.1111/j.1600-0722.1973.tb00341.x.
34. Kawakami T., Nakamura Y., Karibe H. Cyclophosphamide inhibits root development of molar teeth in growing mice. *Odontology* 2015;103(2):143–51. doi:10.1007/s10266-014-0158-1.
35. Anton E. Ultrastructural study of the effect of cyclophosphamide on the growth area of incisor teeth of DBA/2 and C57BL/6 mice. *Int J Exp Pathol* 1996;77(2):83–8. doi: 10.1046/j.1365-2613.1996.00967.x.
36. Hsieh S.G., Hibbert S., Shaw P., Ahern V., Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011;117(10):2219–27. doi: 10.1002/cncr.25704.
37. Stene T. Effect of vincristine on odontoblasts in rat incisor. *Scand J Dent Res* 1978;86(5):346–56. doi: 10.1111/j.1600-0722.1978.tb00637.x.
38. Lyaruu D.M., van Duin M.A., Bervoets T.J., Woltgens J.H., Bronckers A.L. Effects of vincristine on the developing hamster tooth germ in vitro. *Connect Tissue Res* 1995;32(1–4):281–9. doi: 10.3109/03008209509013735.
39. Karim A.C., Woltgens J.H., Bervoets T.J., Lyaruu D.M., Bronckers A.L. Effect of Adriamycin on hamster molar tooth development in vitro: 1. Morphological changes. *Anat Rec* 1989;225(4):318–28. doi: 10.1002/ar.1092250408.
40. McGinnis J.P. Jr, Hopkins K.P., Thompson E.I., Hustu H.O. Mandibular third molar development after mantle radiation in long-term survivors of childhood Hodgkin's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(5):630–3. doi: 10.1016/0030-4220(87)90242-8.
41. Abe S., Hamada K., Yamaguchi S., Amagata T., Miura M. Characterization of the radioresponse of human apical papilla-derived cells. *Stem Cell Res Ther* 2011;2(1):2. doi: 10.1186/scrt.43.
42. Dahlöf G., Jonsson A., Ulmner M., Huggare J. Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;120(5):459–65. doi: 10.1067/mod.2001.118102.
43. Runge M.E., Edwards D.L. Orthodontic treatment for an adolescent with a history of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dent* 2000;22(6):494–8. PMID: 11132510.
44. Holttä P., Alaluusua S., Saarinen-Pihkala U.M., Wolf J., Nyström M., Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(2):121–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703330.
45. Vesterbacka M., Ringdén O., Remberger M., Huggare J., Dahlöf G. Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Orthod Craniofac Res* 2012;15(1):21–9. doi: 10.1111/j.1601-6343.2011.01533.x.
46. Dahlöf G., Forsberg C.M., Borgström B. Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 1994;83(11):1165–9. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb18274.x.
47. de Souza Tolentino E., Centurion B.S., Ferreira L.H.C., de Souza A.P., Damante J.H., Rubira-Bullen I.R.F. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients *J Appl Oral Sci* 2011;19(5):448–54. doi: 10.1590/S1678-77572011000500003.
48. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J., Aljurf M., Atsuta Y., Bonfim C., Burns L.J., Chaudhri N., Davies S., Okamoto S., Seber A., Socie G., Szer J., Van Lint M.T., Wingard J.R., Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(3):337–41. doi: 10.1038/bmt.2012.5.
49. Giebel S., Marks D.I., Boissel N., Baron F., Chiaretti S., Ciceri F., Cornelissen J.J., Doubek M., Esteve J., Fielding A., Foa R., Gorin N.-C., Gökbuğut N., Hallböök H., Hoelzer D., Parovichenkova E., Ribera J.-M., Savani B., Rijneveld A.W., Schmid C., Wartiovaara-Kautto U., Mohty M., Nagler A., Hervé D. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019;54(6):798–809. doi: 10.1038/s41409-018-0373-4.
50. Duggal M.S. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol* 2003;39(2):178–83. doi: 10.1016/s1368-8375(02)00089-1.
51. Najafi S.H., Tohidastakrad Z., Momenbeitollahi J. The Long-Term Effects of Chemo Radiotherapy on Oral Health and Dental Development in Childhood Cancer. *J Dent (Tehran)* 2011;8(1):39–43. PMID: 21998806.
52. Nishimura S., Inada H., Sawa Y. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013;22(3):353–60. doi: 10.1111/ecc.12038.
53. Hutton A., Bradwell M., English M., Chapple I. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma. *Int J Paediatr Dent* 2010;20(1):15–23. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.00999.x.
54. Bagattoni S., D'Alessandro G., Prete A., Piana G., Pession A. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children *Eur J Paediatr Dent* 2014;15(1):45–50. *Eur J Paediatr Dent* 2014;15(1):45–50. PMID: 24745592.
55. Павлюковская Е.Г. Применение прибора спектрофотометр в стоматологической практике. Студенты и молодые ученые Белорусского государственного медицинского университета – медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь: сб. науч. тр. студентов и молодых ученых. Под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Минск: БГМУ, 2016. С. 317–320. [Pavlyukovskaya E.G. Application of the device spectrophotometer in dental practice. Students and young scientists of the Belarusian State Medical University – medical science and health care of the Republic of Belarus: collection of scientific papers students and young scientists. Edited by A.V. Sikorsky, O.K. Doronina. Minsk: BGMU, 2016. Pp. 317–320. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 08.04.2021. Принята в печать: 13.09.2021.

Article was received by the editorial staff: 08.04.2021. Accepted for publication: 13.09.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-97-101>

Использование повязок Jelonet в терапии лекарственной токсичности при аутологичной трансплантации стволовых клеток у детей. Представление клинического случая

Т.З. Алиев¹, Т.С. Бельшева¹, К.А. Сергеев², Е.Б. Мачнева^{1,3}, Н.В. Сидорова¹,
Т.Т. Валиев¹, И.О. Костарева^{1,4}, К.И. Киргизов¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Теймур Зейнал оглы Алиев timaliev118@gmail.com

Одним из осложнений, возникающих на этапе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является поражение кожи. Данное осложнение встречается достаточно часто и представляет собой важную диагностическую и терапевтическую проблему. Основной причиной поражения кожи при ТГСК служат медикаментозная токсичность и инфекционные поражения. Каждое из осложнений может проявляться в различной степени, а также сочетаться с другими, оказывая значимое отрицательное влияние на состояние пациента, в тяжелых случаях представляя угрозу для жизни больного. В данной работе представлен клинический случай пациента с треосульфановой токсикодермией, которому проводилась терапия повязками JELONET.

Ключевые слова: кожа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поражение, токсичность, Jelonet, треосульфан

Для цитирования: Алиев Т.З., Бельшева Т.С., Сергеев К.А., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Костарева И.О., Киргизов К.И. Использование повязок Jelonet в терапии лекарственной токсичности при аутологичной трансплантации стволовых клеток у детей. Представление клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):97–101.

The use of Jelonet dressings in the treatment of drug toxicity in autologous stem cell transplantation in children. Clinical case presentation

T.Z. Aliev¹, T.S. Belysheva¹, K.A. Sergeenko², E.B. Machneva^{1,3}, N.V. Sidorova¹,
T.T. Valiev¹, I.O. Kostareva^{1,4}, K.I. Kirgizov¹

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; ³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of

Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric

Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

One of the complications arising at the stage of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is skin lesions. This complication is quite common and represents an important diagnostic and therapeutic problem. The main cause of skin lesions in HSCT is drug toxicity, but also infectious lesions. Each of the complications can manifest itself in varying degrees, as well as be combined with others, having a significant negative effect on the patient's condition, in severe cases posing a threat to the patient's life. This paper presents a clinical case of a patient with treosulfan toxicoderma who was treated with JELONET dressings.

Key words: skin, hematopoietic stem cell transplantation, damage, toxicity, Jelonet, treosulfan

For citation: Aliev T.Z., Belysheva T.S., Sergeenko K.A., Machneva E.B., Sidorova N.V., Valiev T.T., Kostareva I.O., Kirgizov K.I. The use of Jelonet dressings in the treatment of drug toxicity in autologous stem cell transplantation in children. Clinical case presentation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):97–101.

Информация об авторах

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Т.С. Бельшева: д.м.н., врач-дерматолог, 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>

К.А. Сергеев: врач-ординатор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга 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

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии 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 отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии 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 онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга 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>

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

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit 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>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Dermatologist, 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>
K.A. Sergeenko: 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: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at 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

N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit 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: 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

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at 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>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work 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: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

Вклад авторов

Т.З. Алиев: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Т.С. Бельшева, Н.В. Сидорова, Т.Т. Валиев, И.О. Костарева: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов

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

К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.Z. Aliev: 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

T.S. Belysheva, N.V. Sidorova, T.T. Valiev, I.O. Kostareva: analysis of the data obtained, analysis of different groups of patients

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

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.

Актуальность

Химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), могут вызывать различные поражения кожи, начиная от аллергических реакций и заканчивая инфекционными осложнениями, сопутствующими химиоиндуцированной иммуносупрессии и нейтропении. Непосредственно к токсическим поражениям кожи при ТГСК относятся те, что ассоциированы с химиотерапией (ХТ). Существует несколько предположений относительно патофизиологии токсических

поражений (например, трение кожи, травматизация, градиент температуры), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккриновых (потовых) желез и эпидермиса. Экскреция химиотерапевтических агентов через эккриновые железы и повышение их концентрации в поте подробно изучены на примере тиоптепы. Характерные места локализации токсических поражений, ассоциированных с ХТ, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккриновых желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи [1, 2].

К химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические поражения, относят: цитарабин, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофарабин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб, тиотепу. Безусловно, это лишь часть дерматотоксичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире [3].

Треосульфан — это алкилирующий агент, обладающий как миелоаблативными, так и иммуносупрессивными свойствами. В последнее десятилетие треосульфан все чаще используется в схемах кондиционирования перед ТГСК у детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями. Чаще всего сообщается о токсичности для кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта и печени [4].

В данной работе в терапевтических целях использовалась тканная марлевая повязка, пропитанная мягким парафином JELONET, стерильная, в индивидуальной упаковке. Повязки JELONET используются для легких ожогов, успокаивают и защищают травмированное место, производят болеутоляющий эффект благодаря парафиновой пропитке. Они также помогают предотвратить прилипание абсорбирующей прокладки MELOLIN к ране. Экссудат свободно дренируется в абсорбирующую вторичную повязку, отмечена минимальная болезненность при перевязках.

Опыт применения

В нашей практике использовалась тканная марлевая повязка, пропитанная мягким парафином, JELONET для аппликации кожной поверхности у пациента 11 лет с нейробластомой заднего средостения, которому была проведена высокодозная ХТ: треосульфан 42 г/м^2 + мелфалан 140 мг/м^2 с последующей ауто-ТГСК. У пациента в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие треосульфановой токсидермии до III степени в виде выраженной гиперемии кожных покровов с участками десквамации эпителия, папулезной сыпи в области спины, груди, живота, естественных складок, преимущественно в правой подключичной области, в месте асептической наклейки на центральный венозный катетер (ЦВК) (рис. 1).

Аппликация кожных покровов в месте стояния ЦВК повязкой JELONET проводилась ежедневно по 1 сеансу в течение 4 дней (рис. 2). Асептическая перевязка проводилась согласно рекомендациям производителя. Эффективность применения отмечалась уже на 2-е сутки в виде уменьшения гиперемии, эпителизации участков десквамации (рис. 3) с ежедневной положительной динамикой. К 4-му дню использования повязки JELONET удалось достичь полного разрешения треосульфановой токсидермии в области асептической повязки ЦВК (рис. 4).



Рис. 1. Проявление треосульфановой токсидермии в области стояния ЦВК до применения повязки JELONET

Fig. 1. Manifestation of treosulfan toxidermy in the area of standing of the central venous catheter (CVC) before the application of the JELONET dressing



Рис. 2. Аппликация кожных покровов асептической повязкой JELONET в области токсидермии II–III степени

Fig. 2. Application of skin with aseptic dressing JELONET in the area of toxidermia II–III degree



Рис. 3. Вид пораженного участка кожи на 2-е сутки применения повязки JELONET

Fig. 3. View of the affected skin area on the 2nd day of application JELONET dressing



Рис. 4. Вид пораженного участка кожи на 4-е сутки применения повязки JELONET

Fig. 4. View of the affected skin area on the 4th day of application JELONET dressing

Несмотря на достижения в области ухода за кожей, все еще существует потребность в решениях терапевтических проблем при различных токсических кожных реакциях в целях улучшения ситуации.

Клинические характеристики токсических поражений, ассоциированных с ХТ, следующие [5]:

- эритематозные пятна или отечность в области верхних и нижних конечностей, в естественных

складках кожи, реже — в области локтевых и коленных суставов, ушных раковин; обычно появляются через 2 дня — 3 нед после введения химиотерапевтического агента;

- боли в области поражения кожи, жжение, парестезии, зуд и/или повышенная чувствительность;
- гиперпигментация кожи, петехии (при тромбоцитопении) и/или образование стерильных булл (превращающихся в эрозии) в местах выраженных высыпаний;
- десквамация эпидермиса и спонтанное разрешение без специальной терапии;
- возможны проявления в виде единичных папул, бляшек.

Терапевтические вмешательства при токсических поражениях, ассоциированных с ХТ, остаются неспецифическими и в первую очередь симптоматическими. К ним относятся: компрессы с диметилсульфоксидом, обезболивающие, местные смягчающие средства (мази, кремы, эмульсии, например, на основе декспантенола), топические кортикостероиды, а также актуальные антимикробные препараты и мази для эрозий.

Токсические поражения, ассоциированные с ХТ, имеют неаллергическую и неинфекционную природу. Однако нередко при токсических поражениях вторично в очаги повреждения привлекаются и провоспалительные агенты (клетки, цитокины), особенно когда происходит вторичное инфицирование. Кроме того, несмотря на неиммунную природу данного осложнения, повреждение тканей может играть немаловажную роль в запуске иммунных процессов после ТГСК.

Сыпь, обусловленная лекарственной аллергией, может возникнуть у пациента на любом этапе лечения. Наиболее частыми агентами, вызывающими кожные аллергические реакции, являются антибактериальные препараты, однако это могут быть и лекарственные средства других групп. К лекарственным препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственные экзантемы, относят: аллопуринол, амоксициллин, амфотерицин, ампициллин, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламидные антибиотики, барбитураты, каптоприл, эналаприл, фенитоин, карбамазепин. Клинические проявления лекарственных экзантем могут варьировать от незначительной кореподобной сыпи до синдрома Стивенса—Джонсона [3, 6].

Повязка JELONET зачастую используется в терапии ожоговых пациентов, которым проведена трансплантация кожи, в целях содействия повторной эпителизации, минимизации боли, уменьшения дискомфорта пациента и экономической эффективности.

Парафиновые повязки JELONET помогают предотвратить прилипание абсорбирующей прокладки MELOLIN к ране. Повязки подходят для различных легких ран, в особенности ожогов. JELONET не содержит медикаментов. Очень важен рекомендованный производителем уход за повязкой. Повязки JELONET можно оставлять на ране, пока они не нач-

нут высыхать. Если необходимо сменить абсорбирующую прокладку, повязку можно оставить на месте, если она еще влажная. Частота смены повязки зависит от клинических обстоятельств и может составлять от 1 раза в день до 2 раз в неделю, но повязка должна удаляться, если она начинает высыхать. Если повязка прилипает, требуется аккуратно смочить ее стерильным физиологическим раствором [7].

Ежегодно проводится несколько тысяч перевязок для лечения пациентов, поступивших в ожоговые отделения больниц. Использование парафиновой марлевой повязки JELONET позволило стандартизировать и рационализировать использование перевязочного материала при ожогах. К положительным характеристикам этого продукта можно отнести простоту использования, хорошую переносимость и невысокую стоимость [8].

Н. Schwarze и М. Küntscher с коллегами провели проспективное рандомизированное исследование в 2 центрах, в которое были включены 22 пациента. Средняя площадь ожоговой поверхности раны составила 390,3 см² (диапазон – 54–1240 см²). Реэпителизация после нанесения повязки была отмечена в среднем на 10,85 сут (медиана – 11; диапазон – 6–14). Оценка боли проводилась ежедневно в течение 10 дней согласно критериям визуальной аналоговой шкалы. Средняя оценка 10-дневной боли составила 2,1 (медиана – 2,8; диапазон – 0,4–3,0) [9, 10].

Опыта использования данных повязок в практике ТГСК нет. Учитывая хорошую эффективность данных повязок, показанную при их применении в ожоговых центрах, было принято решение о проведении терапии для пациентов на этапе ТГСК.

Заключение

У большинства пациентов на этапе ТГСК развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки. Эти поражения могут иметь токсическую, инфекционную, иммунную или даже злокачественную природу. Кроме того, поражения кожи могут быть сочетанными, что крайне затрудняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики. При диагностике кожных поражений чаще всего наиболее информативной является именно клиническая картина, а лабораторно-инструментальные методы дополняют клинические данные. Кожные поражения при ауто-ТГСК не только значимо нарушают самочувствие и качество жизни пациентов, но и могут быть крайне опасными для здоровья и жизни, поэтому их диагностика и лечение являются одной из важных составляющих повседневной практики врачей трансплантационных центров.

Опыт использования парафиновых повязок JELONET показал свои преимущества в значительном уменьшении боли, в связи со сниженным механическим повреждением пораженной зоны, с возможностью самостоятельного прикрепления к ране и явном повышении комфорта пациента. В процессе заживления мембрана повязки становится более прозрачной, что позволяет контролировать рану, и автоматически отделяется от поверхности раны, поддерживая процесс реэпителизации и безболезненного удаления материала.

Повязки на раны не должны препятствовать мобилизации пациентов и могут обеспечивать максимальную эффективность использования, а также комфорт пациенту.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosman I.S., Lloyd B.M., Hayashi R.J., Bayliss S.J. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):575–8. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.037.
2. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Eds.: Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. Springer, 2019. 688 p. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5
3. Mays S.R., Kunishige J.H., Truong E., Kontoyiannis D.P., Hymes S.R. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26(3):155–62. doi: 10.1016/j.sder.2007.09.004.
4. Strocchio L., Zecca M., Comoli P., Mina T., Giorgiani G., Giraldo E., Vinti L., Merli P., Regazzi M., Locatelli F. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015;169(5):726–36. doi: 10.1111/bjh.13352.
5. Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(3):524–9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
6. Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(2):184–92. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192. [Aliev T.Z., Machneva E.B., Sidorova N.V., Belysheva T.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(2):184–92. (In Russ.)].
7. Руководство по эксплуатации от производителя Smith & Nephew Medical Limited, 101 Hessle Road, Hull HU3 2BN, England, 2015.
8. Foyatier J.L., Hezez G., Masson C.L., Latarjet J. Use of a neutral paraffin dressing (Jelonet) at the Burn Care Center at the Saint Luc Hospital in Lyon. *Ann Chir Plast Esthet* 1990;35(4):327–30. PMID: 1702958.
9. Rothenberger J., Constantinescu M.A., Held M., Aebersold D.M., Stolz A., Tschumi C., Olariu R. Use of a Polylactide-based Copolymer as a Temporary Skin Substitute for a Patient With Moist Desquamation Due to Radiation. *Wounds* 2016;28(7):E26–30. PMID: 27428721.
10. Schwarze H., Küntscher M., Uhlig C., Hierlemann H., Prandt L., Noack N., Hartmann B. Suprathel, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: results of a clinical study *Burns* 2007;33(7):850–4. doi: 10.1016/j.burns.2006.10.393.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-102-108>

Гигантоклеточная репаративная гранулема решетчатой кости: клинический случай с обзором литературы

А.Д. Родина¹, Т.В. Горбунова¹, А.С. Крылов¹, А.А. Оджарова¹, О.А. Меркулов¹,
Н.В. Иванова¹, Н.А. Козлов¹, М.В. Боронова¹, В.Г. Поляков¹⁻³

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Гигантоклеточная репаративная гранулема (ГКРГ) — редкая доброкачественная опухоль, развивающаяся в первые два десятилетия жизни. Данные о частоте встречаемости ГКРГ у детей значительно разнятся в зависимости от количества наблюдений и методов статистической обработки данных. ГКРГ распространена чаще в длинных костях, однако описаны редкие случаи поражения костей лицевого скелета, на долю которых приходится всего 2–12 %. Этиологические факторы ГКРГ неизвестны, но предрасполагающими моментами являются генетическая предрасположенность, внутрикостные кровоизлияния после перенесенной травмы. Несмотря на свою доброкачественную природу, процесс может быть локально агрессивным. Быстрый инвазивный рост, сложная анатомия основания черепа в детском возрасте делают хирургическое лечение в этом месте достаточно сложным. Клинические симптомы ГКРГ решетчатой кости неспецифичны и зависят от вовлеченного участка и степени местной деструкции. Отличительными морфологическими признаками этого новообразования являются наличие многоядерных гигантских клеток, клеточной фиброзной ткани и кровоизлияний. Диагностика данного заболевания включает эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки, магнитно-резонансную и рентгеновскую компьютерную томографии основания черепа, околоносовых пазух с внутривенным контрастированием, радиоизотопные методы исследований. Мы сообщаем о случае развития ГКРГ у ребенка блет наряду с клинической картиной, рентгенологическими, скинтиграфическими и морфологическими данными. Методом выбора для лечения ГКРГ стало полное ее хирургическое удаление.

Ключевые слова: гигантская клеточная репаративная гранулема, воспаление, эндоскопическая трансназальная хирургия, ядерная медицина

Для цитирования: Родина А.Д., Горбунова Т.В., Крылов А.С., Оджарова А.А., Меркулов О.А., Иванова Н.В., Козлов Н.А., Боронова М.В., Поляков В.Г. Гигантоклеточная репаративная гранулема решетчатой кости: клинический случай с обзором литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):102–8.

Giant cell reparative ethmoid granuloma: a clinical case with a review of the literature

A.D. Rodina¹, T.V. Gorbunova¹, A.S. Krylov¹, A.A. Odzharova¹, O.A. Merkulov¹,
N.V. Ivanova¹, N.A. Kozlov¹, M.V. Boronova¹, 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

Giant cell reparative granuloma (GCRG) is a rare benign tumor that develops in the first two decades of life. Data on the incidence of GCRG in children vary significantly depending on the number of observations and methods of statistical data processing. GCRG is more common in long bones, but rare cases of damage to the bones of the facial skeleton, which account for only 2–12 %, have been described. The etiological factors of GCRG are unknown, but genetic predisposition and intraosseous hemorrhages after an injury are the predisposing factors. Despite its benign nature, the process can be locally aggressive. Rapid invasive growth, complex anatomy of the base of the skull in childhood make surgical treatment in this place quite difficult. The clinical symptoms of ethmoid GCRG are nonspecific and depend on the site involved and the degree of local destruction. Distinctive morphological features of this neoplasm are the presence of multinucleated giant cells, cellular fibrous tissue and hemorrhages. Diagnostics of this disease includes endoscopic examination of the nasal cavity and nasopharynx, magnetic resonance and X-ray computed tomography of the skull base, paranasal sinuses with intravenous contrast, radioisotope research methods. We report a case of the development of GCRG in a 6-year-old child, along with the clinical picture, X-ray, scintigraphic and morphological data. The method of choice for the treatment of GCRG was its complete surgical removal.

Key words: giant cell reparative granuloma, inflammation, endoscopic transnasal surgery, nuclear medicine

For citation: Rodina A.D., Gorbunova T.V., Krylov A.S., Odzharova A.A., Merkulov O.A., Ivanova N.V., Kozlov N.A., Boronova M.V., Polyakov V.G. Giant cell reparative ethmoid granuloma: a clinical case with a review of the literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):102–8.

Информация об авторах

А.Д. Родина: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

Т.В. Горбунова: к.м.н., главный врач НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicso@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

А.А. Оджарова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-код: 1074-3862

О.А. Меркулов: д.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/000-0002-8533-0724>

Н.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

Н.А. Козлов: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

М.В. Боронова: врач-ординатор детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Boronoevam@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8266-9167>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician 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: wasicso@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930

A.A. Odzharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Positron Emission Tomography Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-code: 1074-3862

O.A. Merkulov: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/000-0002-8533-0724>

N.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

ON. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

M.V. Boronoeva: Resident Physician Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Boronoevam@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8266-9167>

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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

А.Д. Родина, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков: разработка концепции статьи

А.С. Крылов: проведение скинтиграфии

А.А. Оджарова: проведение позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии

О.А. Меркулов, Н.В. Иванова: хирургическое сопровождение пациента

Н.А. Козлов: предоставление данных морфологического исследования и их описание

А.Д. Родина, М.В. Боронова: сбор данных, написание текста рукописи

Т.В. Горбунова: критические замечания, редактирование статьи

В.Г. Поляков: научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.D. Rodina, T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov: development of the concept of the article

A.S. Krylov: conducting scintigraphy

A.A. Odzharova: conducting positron emission tomography/computed tomography

O.A. Merkulov, N.V. Ivanova: surgical support of the patient

ON. Kozlov: provision of morphological research data and their description

A.D. Rodina, M.V. Boronoeva: data collection, writing the text of the article

T.V. Gorbunova: critical remarks, editing of the article

V.G. Polyakov: scientific editing of the article

Информированное согласие

От законного представителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания — 10.04.2021).

Informed consent

A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes (date of signing — 10.04.2021).

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

Гигантоклеточные поражения костей — это гетерогенная группа опухолевых процессов с различным биологическим потенциалом, включающая в себя центральную гигантоклеточную гранулему, гигантоклеточную репаративную гранулему (ГКРГ), гигантоклеточную опухоль (ГКО) костей, периферическую гигантоклеточную гранулему и херувизм [1].

Впервые ГКРГ описана в 1953 г. Н.Л. Жaffe как редкий, доброкачественный неопластический процесс, возникающий после травмы или воспалительного процесса [2]. Нижняя и верхняя челюсти являются наиболее частыми локализациями ГКРГ. Зарегистрировано лишь небольшое число случаев с вовлечением в опухолевый процесс полости носа, околоносовых пазух и орбиты [3].

Симптомы, связанные с данной патологией, неспецифичны — отсутствие носового дыхания, кровотечение, нарушения обоняния, отек лица, головная боль. Также могут развиваться диплопия, проптоз, офтальмоплегия, слепота и расстройства, связанные с поражением черепных нервов и/или при интракраниальном распространении.

Клиническое течение ГКРГ носит доброкачественный характер — не наблюдается ни метастазирования, ни злокачественной трансформации, однако часто имеют место местно-деструктивный рост, а также рецидивы после окончания лечения.

Основной метод лечения — радикальное хирургическое вмешательство. Лучевая терапия проводится в случае развития рецидива и/или неоперабельной опухоли, однако следует отметить, что некоторые случаи являются радиорезистентными [4].

Мы сообщаем о случае местно-распространенной ГКРГ решетчатого лабиринта с интракраниальным распространением у 6-летней пациентки, у которой опухоль была полностью иссечена эндоскопическим трансназальным доступом.

Клинический случай

Приводим редкое клиническое наблюдение **пациентки в возрасте 6 лет** с ГКРГ решетчатого лабиринта, которое наблюдали в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ).

Девочка от первой физиологической беременности, первых самостоятельных срочных родов (от резус-отри-

цательной мамы). Вес при рождении — 2840 г, рост — 50 см. По шкале Апгар — 8/8 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Росла и развивалась по возрасту. Из перенесенных заболеваний: острые респираторно-вирусные инфекции, ветряная оспа в возрасте 3 лет. Вакцинация согласно Национальному календарю прививок. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Мама считает ребенка больным с ноября 2019 г., когда впервые заметила появление у дочери периодических приступов головных болей. В декабре 2019 г. отмечено появление экзофтальма слева и снижение зрения слева. Обратились к офтальмологу по месту жительства, рекомендовано дообследование. По результатам компьютерной томографии (КТ) основания черепа без контрастного усиления выявлено объемное новообразование решетчатого лабиринта слева. Девочка направлена в НИИ ДООиГ для дальнейшего обследования и определения тактики специального лечения.

При поступлении состояние ребенка было средней степени тяжести за счет основного заболевания. Неврологические симптомы: выраженная головная боль — 3 балла по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли, слева незначительный экзофтальм, снижение предметного зрения слева.

В условиях НИИ ДООиГ пациентка комплексно обследована. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием от 21.01.2020 было обнаружено новообразование в клетках решетчатого лабиринта, преимущественно слева, неправильной формы, с четкими контурами, размерами 4,2 × 2,9 × 2,8 см. Структура образования неоднородная, солидная, с множественными жидкостными участками и участками кровоизлияния/некроза. Отмечается деструкция медиальной стенки орбиты, структур решетчатой кости, верхней стенки левой верхнечелюстной пазухи. Опухоль пролабирует в переднюю черепную ямку, полость носа слева, левую орбиту — тесно прилежит к медиальной прямой мышце глаза, зрительный нерв несколько смещен, интактен (рис. 1).

Для оценки распространенности патологического процесса, а также для исключения регионарных и отдаленных метастазов выполнена скинтиграфия костей и мягких тканей. На планарных скинтиграммах от 13.01.2020 (рис. 2) определяется интенсивная очаговая гипераккумуляция остеотропного радиофармпрепарата (РФП) в проекции решетчатой кости. В других отделах

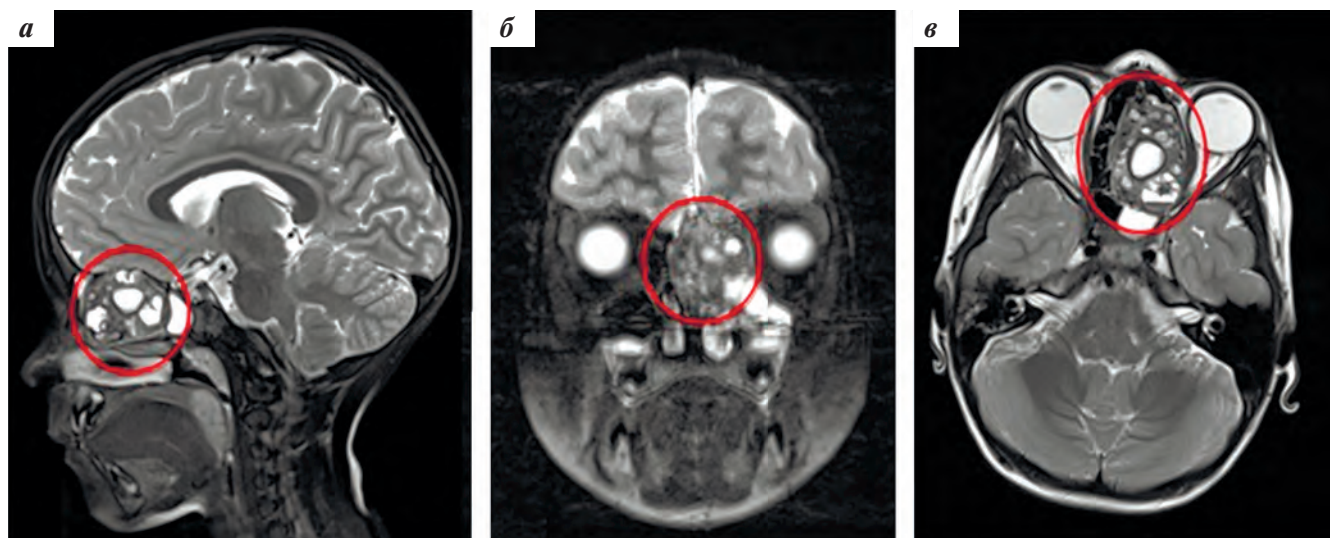


Рис. 1. МРТ основания черепа и головного мозга пациентки 6 лет при инициальной диагностике (описание в тексте) в режиме жироподавления T2 FS в сагиттальной проекции (а), в режиме жироподавления T2 FS в коронарной проекции (б), в режиме T2 в аксиальной проекции (в)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the skull base and brain of the patient age 6 years at initial diagnosis (description in the text) in the mode of T2 FS in a sagittal projection (a), mode T2 FS coronal projection (b), in the mode T2 in the axial projection (v)

скелета видимые изменения отсутствовали, характер распределения РФП соответствовал возрасту.

На планарных скантинграммах мягких тканей с ^{99m}Tc -технетрилом от 14.01.2020 (рис. 2б, г) определяется повышенная аккумуляция РФП в проекции решетчатого лабиринта. В других исследованных отделах — без патологического накопления РФП. На ОФЭКТ/КТ-срезах в левой половине решетчатого лабиринта определяется объемное новообразование размером

$3,9 \times 2,9$ см, активно накапливающее туморотропный РФП. Стенки клеток лабиринта четко не прослеживаются. Новообразование пролабирует в левую орбиту за счет медиальной стенки. Распространение мягкотканного компонента опухоли в левую орбиту и интракраниально четко не прослеживается. Слизистые оболочки основной, верхнечелюстной пазух слева, левого носового хода умеренно утолщены и диффузно накапливают РФП-реактивные изменения.

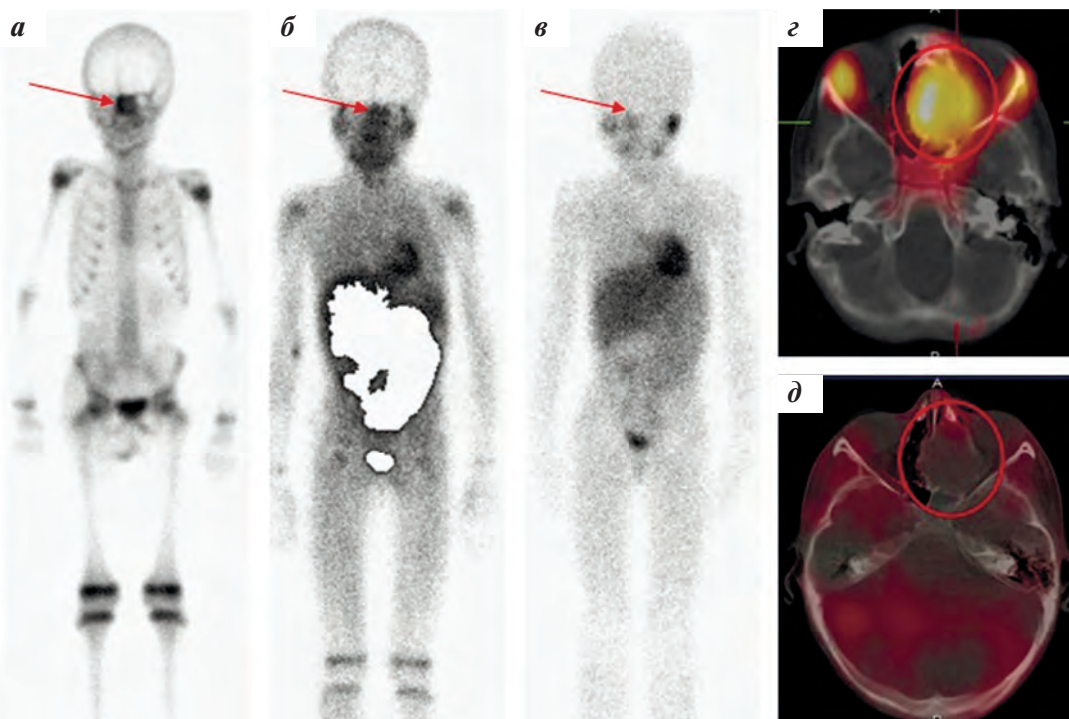


Рис. 2. Планарные скантинграммы в передней проекции с остеотропным РФП ^{99m}Tc -технефором (а), туморотропными ^{99m}Tc -технетрилом (б) и ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) (в). Гибридные аксиальные однофотонные эмиссионные КТ-срезы, совмещенные с низкодозной КТ (ОФЭКТ/КТ), головы на уровне решетчатого лабиринта с ^{99m}Tc -технетрилом (г) и ^{123}I -МИБГ (д). Указана область патологии (описание в тексте)

Fig. 2. Planar scintigrams in the anterior projection with osteotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -technephor (a), tumorotropic ^{99m}Tc -technetrite (b) and ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) (v). Hybrid axial single-photon emission computed tomography sections combined with low-dose CT of the head at the level of the lattice maze with ^{99m}Tc -technetrite (g) and ^{123}I -MIBG (d). The area of pathology is indicated (description in the text)

Дополнительно коллегиально было принято решение о необходимости проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), которая была выполнена 17.01.2020 (рис. 3). Отмечено неравномерное накопление ^{18}F -ФДГ в мягкотканном образовании решетчатого лабиринта слева до максимального SUV (Standardized Uptake Value, стандартизированный уровень захвата) — 2,66, по КТ опухоль неоднородной структуры, размером до $3,9 \times 2,9$ см в поперечнике, с распространением в левую орбиту, левую верхнечелюстную пазуху, пролабировани-ем в верхнюю черепную ямку с мелкоочаговой деструкцией сопряженных костей (деструкция верхней и медиальной стенок левой верхнечелюстной пазухи, медиальной и верхней стенок левой орбиты). К опухоли тесно прилежат медиальные глазодвигательные мышцы, оптический нерв оттеснен латерально на отдельном участке (глазное яблоко интактно).

После комплексной лучевой диагностики пациентке в целях морфологической верификации и решения вопроса о дальнейшей противоопухолевой терапии на первом этапе выполнена трансназальная эндоскопическая биопсия новообразования решетчатого лабиринта. По результатам гистологического исследования биоптата была верифицирована ГКРГ решетчатой кости (рис. 4). Гистопатологическое исследование показало рост новообразования из мононуклеарных клеток, гигантские многоядерные клетки вида остеокластов, коллагеновая строма. Дополнительно проведенное иммуногистохимическое исследование выявило в одноклеточных клетках опухоли экспрессию гладкомышечного актина, в гигантских многоядерных клетках — экспрессию «макрофагального» маркера CD68; индекс пролиферативной активности клеток опухоли (индекс Ki-67) составил 2 %.

Дифференциальную диагностику проводили с другими вариантами опухолей решетчатого лабиринта, такими как эстезионейробластома, рабдомиосаркома, назальная глиома, недифференцированный рак носоглотки, ГКО, бурая опухоль гиперпаратиреоза, аневризматическая костная киста и фиброзная дисплазия.

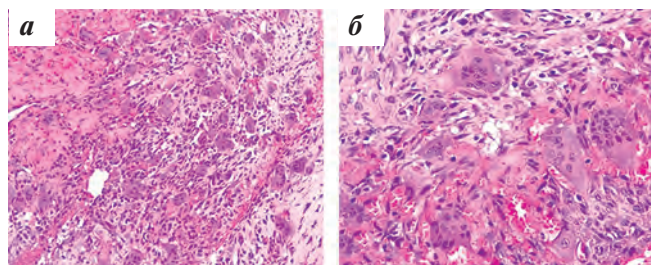


Рис. 4. ГКРГ, биопсийный материал: множественные гигантские многоядерные и одноклеточные клетки расположены среди очагов микрокрововизлияний, $\times 200$ (а); опухоль представлена сочетанием гигантских многоядерных и овоидных одноклеточных клеток, $\times 400$ (б). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. GCRG, biopsy specimen: multiple multinuclear giant cells and mononuclear cells admixed with hemorrhagic lesions, $\times 200$ (a); tumor tissue composed of multinuclear giant cells and mononuclear ovoid cells embedded in loose fibrous stroma, $\times 400$ (b). Stained with hematoxylin and eosin

Имеющаяся клинко-рентгенологическая картина давала основания заподозрить у ребенка редкое заболевание — эстезионейробластома, которая относится к нейрогенным опухолям, и для ее визуализации возможно использовать специфичный туморотропный РФП ^{123}I -МЙБГ [5]. Анализ научной литературы показал наличие немногочисленных статей по диагностике эстезионейробластомы с помощью ^{123}I -МЙБГ [6, 7]. Также на основании личного опыта мы знаем, что качественная визуализация эстезионейробластомы может происходить при исследовании с условно туморотропным РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом [8, 9]. Для дифференциальной диагностики патологического процесса ребенку 21.01.2020 было выполнено исследование с ^{123}I -МЙБГ (см. рис. 2). На планарных сцинтиграммах патологической гипераккумуляции РФП не выявлено. На ОФЭКТ/КТ срезах головы в левых отделах решетчатого лабиринта с распространением в левую орбиту определяется опухолевое новообразование солидной структуры. Накопление РФП в структуре образования фоновое. В веществе головного мозга без явных патологических очагов. В слюнных железах — физиологическое накопление индикатора. Специфическая визуализация с ^{123}I -МЙБГ

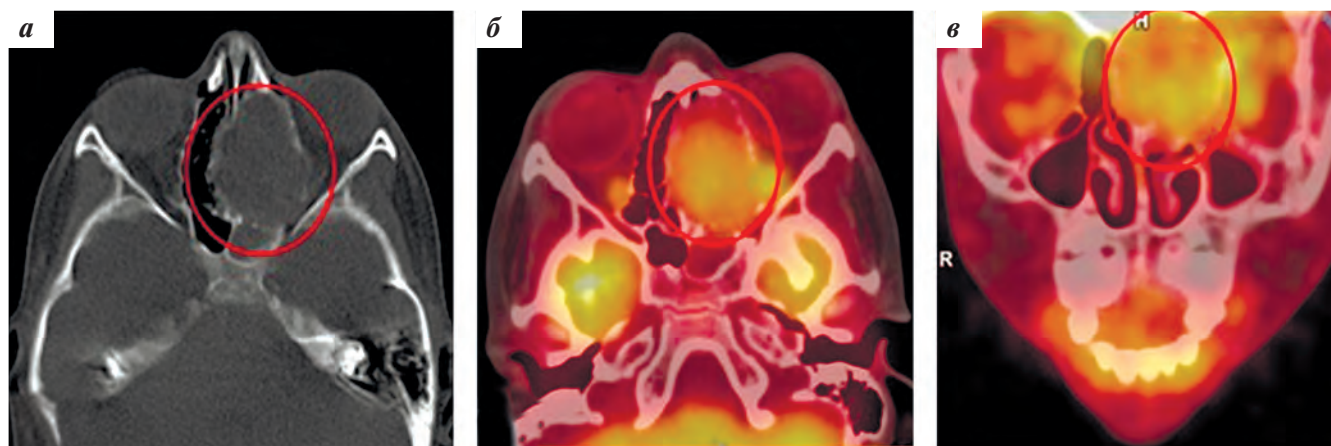


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Аксиальные срезы головы на уровне решетчатого лабиринта в режиме КТ (а) и совмещенном режиме ПЭТ/КТ (б). Фронтальный совмещенный срез (в). Указана область патологии (описание в тексте)

Fig. 3. PET/CT with ^{18}F -FDG. Axial sections of the head at the level of the trellis maze in CT mode (a) and combined PET/CT mode (b). Frontal combined section (c). The area of pathology is indicated (description in the text)

не выявила нейрогенную опухоль, что было впоследствии подтверждено гистологически.

Вторым дифференциальным диагнозом является рабдомиосаркома, которая может локализоваться в левых отделах решетчатого лабиринта, но была исключена на основании микроскопического осмотра — отсутствие веретенообразных опухолевых клеток с овальными гиперхромными ядрами с миксоидной стромой.

Назальная глиома была исключена на основании возраста, клинических особенностей, а также по данным МРТ — характеристики накопления контрастного препарата во взвешенных изображениях T1, T2 и FLAIR-режимах не соответствовали характеристикам вещества головного мозга.

В клинической картине недифференцированного рака носоглотки ведущим симптомом является одно- или двусторонняя лимфаденопатия, которой в нашем случае не наблюдалось, что также подтвердилось данными МРТ и сцинтиграфии костей и мягких тканей.

Обычная ГКО была исключена на основании микроскопического осмотра — отсутствие крупных гигантских клеток и наличие меньшего количества ядер, а также наличие остеоида и кровоизлияний.

Буряя опухоль гиперпаратиреоза была исключена на основании возраста, клинических особенностей, а также учитывая данные лабораторных исследований (характерные биохимические параметры — повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция, щелочной фосфатазы и ПТГ — в пределах референсных значений).

Аневризмальная костная киста также исключена на основании микроскопического осмотра — отсутствие синусоидальных кровяных пространств в опухолевых клетках.

Таким образом, на основании данных комплексного исследования, учитывая распространенность опухолевого процесса, пациентке установлен диагноз: «ГКРГ решетчатого лабиринта слева с распространением в левую орбиту, левую верхнечелюстную пазуху и интракраниально».

На основании гистологического заключения вторым этапом выполнено хирургическое вмешательство в объеме трансназального эндоскопического удаления опухоли решетчатого лабиринта с предварительной эмболизацией решетчатых артерий. Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде получала антибактериальную и симптоматическую терапию. Тампоны из полости носа удалены на 7-е сутки. В раннем послеоперационном периоде проводились трансфузии компонентами крови (эритроцитная взвесь).

С учетом радикально выполненного хирургического вмешательства специальное лечение завершено. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением в поликлинике НИИ ДООГ в статусе ремиссии, срок наблюдения от момента постановки диагноза составляет 12 мес. Клинически и неврологически отмечается положительная динамика.

Прогноз для жизни благоприятный. Однако, учитывая редкость ГКРГ у детей, структурные особенности

опухоли, а также ее способность рецидивировать, необходимо более длительное динамическое наблюдение за пациенткой.

Обсуждение

Злокачественные новообразования придаточных пазух носа у детей — это группа гетерогенных опухолей как доброкачественного (папилломы, гемангиомы, лейомиомы, фибромы и ангиофибромы), так и злокачественного (рабдомиосаркомы, лимфомы, эстезионейробластома и примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга, фибросаркома, рак носоглотки) характера.

Клиническое наблюдение, описанное в статье, представляет интерес ввиду редкости данного заболевания в детском возрасте, а также подчеркивает агрессивное течение заболевания и необходимость в определении эффективной стратегии лечения пациентов до 18 лет. Частота встречаемости у детей и молодых взрослых — 0,00011 % среди всех новообразований в области головы и шеи [10]. С.А. Waldron и W.G. Shafer опубликовали серию случаев из 38 пациентов, среди которых 74 % больных были моложе 30 лет [11]. По данным госпиталя Святого Савваса (Греция, Афины), только 16 % пациентов были моложе 10 лет [12].

Клинико-рентгенологическая картина заболевания была неоднозначной и потребовала дифференциальной диагностики с эстезионейробластомой с проведением дополнительных методов лучевой диагностики: сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Эстезионейробластома является относительно редкой, медленно растущей мелко-круглоклеточной опухолью, возникающей из обонятельного эпителия, выстилающего решетчатый лабиринт, полость носа и носоглотку, и происходит из базальных клеток-предшественников обонятельного нейроэпителия [5].

Вторым дифференциальным диагнозом является рабдомиосаркома, которая чаще локализуется в орбите, околоносовых пазухах и носоглотке. По данным МРТ с внутривенным контрастированием обнаруживается солидное новообразование без кистозного компонента, интенсивно и неравномерно накапливающее контрастный препарат, при этом чаще всего определяется деструкция прилежащих костных структур.

Назальная глиома — это доброкачественное экстракраниальное скопление нервной ткани, выявляемое на первом году жизни. Основная локализация — полость носа. По данным КТ и МРТ с внутривенным контрастированием определяется ограниченное мягкотканное образование данной локализации, не связанное с веществом головного мозга, без признаков активного накопления контрастного препарата. Характеристики МР-сигнала близки к характеристикам вещества головного мозга.

Основными симптомами недифференцированного рака носоглотки являются слизистые и гнойные выделения из носа, периодические спонтанные носовые кровотечения, а также одно- или двусто-

ронная лимфаденопатия, которая выявляется ранее локальных симптомов опухоли в течение первых месяцев заболевания. Для недифференцированного рака носоглотки характерно быстрое, агрессивное течение, с инфильтрирующим ростом и вовлечением в процесс окружающих анатомических структур. МРТ с контрастным усилением — «золотой стандарт» диагностики первичной распространенности опухолевого процесса, а также оценки регионарного метастазирования в лимфатические узлы на ранней стадии. Необходимым дополнительным методом является радиоизотопное исследование костей и мягких тканей с остеотропным РФП ^{99m}Tc -технефором, туморотропным ^{99m}Tc -технетрилом для исключения/подтверждения как регионарных, так и отдаленных метастазов.

Основным дифференциальным диагнозом является ГКО в связи со сходной клинической и морфологической картиной [13]. ГКО встречается в более старшем возрасте в отличие от ГКРГ, которая в основном наблюдается в детском возрасте, однако имеются сообщения обо всех возрастных группах [14].

В связи с тем, что различие между ГКРГ и ГКО имеет решающее значение в лечебной тактике и прогнозе заболевания, необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

Другой дифференциальный диагноз — аневризмальная костная киста и бурая опухоль гипопаратиреоза [13]. Бурые опухоли дифференцируют на осно-

вании анамнеза заболевания и лабораторных данных, подтверждающих наличие гиперпаратиреоза, тогда как при ГКРГ отмечается нормальный уровень кальция в крови и моче, уровень фосфата и нормальный уровень ПТГ [13]. В свою очередь, аневризмальная костная киста имеет характерное микроскопическое строение, отличающее ее от ГКРГ [14].

Заключение

ГКРГ редко встречается в клинической практике детского онколога. Отсутствие специфичности симптомов и признаков приводит к поздней диагностике, что влияет на лечение и прогноз. КТ лучше диагностирует состояние костных структур, однако МРТ лучше оценивает наличие интракраниального распространения и степень вовлечения структур орбиты.

Гистологически выявляются многоядерные гигантские клетки в клеточной сосудистой строме с новым костным образованием. Дифференциальный диагноз проводится с аневризмальной костной кистой, ГКО и бурой опухолью гиперпаратиреоза. «Золотой стандарт» лечения ГКРГ — радикальная операция, однако частота рецидивов после радикального удаления новообразования составляет 10–15 % [4].

Лучевая терапия проводится только при нерадикальном удалении опухоли. Но ее объем сильно ограничен в связи с наличием важных структур в непосредственной близости от основания черепа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akinyamolu A.O., Soyele O.O., Saiki T.E., Adesina O.M. Giant Cell Lesions of the Jaws: A Review and Comparative Histopathological Study. *West Afr J Med* 2020;37(1):26–31. PMID: 32030708.
2. Jaffe H.L. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1953;6(1):159–75. doi: 10.1016/0030-4220(53)90151-0.
3. Dutta S., Baishya P. Giant cell reparative granuloma of the nasal cavity: a rare site of presentation with review of literature. *Autops Case Rep* 2020;10(2):e2020158. doi: 10.4322/acr.2020.158.
4. Arda H.N., Karakus M.F., Ozcan M., Arda N., Gun T. Giant cell reparative granuloma originating from the ethmoid sinus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(1):83–7. doi: 10.1016/s0165-5876(02)00348-8.
5. Горбунова Т.В., Родина А.Д., Шишков Р.В., Иванова Н.В., Глеков И.В., Малахова А.А., Поляков В.Г. Подходы к лечению детей с эстезионеуробластомой: обзор литературы. *Онкопедиатрия* 2019;6(2):78–86. doi: 10.15690/onco.v6i2.2019. [Gorbunova T.V., Rodina A.D., Shishkov R.V., Ivanova N.V., Glekov I.V., Malakhova A.A., Polyakov V.G. Approaches to the treatment of children with esthesioneuroblastoma: a literature review. *Onkopediatriya = Onkopediatria* 2019;6(2):78–86. (In Russ.).]
6. Kairemo K.J., Jekunen A.P., Kestilä M.S. Imaging of olfactory neuroblastoma – an analysis of 17 cases. *Auris Nasus Larynx* 1998;25(2):173–9. doi: 10.1016/s0385-8146(98)00003-0.
7. Sasajima T., Kinouchi H., Tomura N., Watarai J., Mizoi R. High uptake of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine related to olfactory neuroblastoma revealed by single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(4):17–20. PMID: 10782784.
8. Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д., Михайлова Е.В., Гончаров М.О., Севрюков Д.Д. ОФЭКТ/ПКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в мониторинге эстезионеуробластомы. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(2):97–102. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102.
9. Krylov A.S., Shiryayev S.V., Ryzhkov A.D., Mikhailova E.M., Goncharov M.O., Sevryukov D.D. SPECT/CT with ^{99m}Tc -MIBL in monitoring of esthesioneuroblastoma. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2017;16(2):97–102. (In Russ.).]
10. de Lange J., Van Akker H.P., Klip H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in The Netherlands: 1990–1995. *Head Neck* 2004;26:792–5. doi: 10.1002/hed.20069.
11. Waldron C.A., Shafer W.G. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. An analysis of 38 cases. *Am J Clin Pathol* 1966;45:437–47. doi: 10.1093/ajcp/45.4.437.
12. Rapidis A.D., Vallianatou D., Apostolidis C., Lagogiannis G. Large lytic lesion of the ascending ramus, the condyle, and the infratemporal region. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:996–1001. doi: 10.1016/j.joms.2004.04.009.
13. Abdel-Rahim M. Giant cell reparative granuloma of the nasal cavity in an elderly man: a case report and literature review. *Otolaryngology Case Reports* 2018;9:23–5. doi: 10.1016/j.xocr.2018.10.002.
14. Morris J.M., Lane J.I., Witte R.J., Thompson D.M. Giant cell reparative granuloma of the nasal cavity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(7):1263–5. PMID: 15313721.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-109-115>

Эндоскопические нефрэктомия и резекция почки у детей с почечно-клеточным раком. Описание клинических случаев и обзор литературы

А.Н. Зайцева, С.А. Рева, Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Швецов, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян,
А.А. Захаренко, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская, Ю.А. Пунанов
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12
Контактные данные: Алена Николаевна Зайцева m.d.zaytceva@gmail.com

Несмотря на то, что в структуре заболеваемости опухолями почек у детей преобладают нефробластомы, у подростков повышается частота выявления почечно-клеточного рака (ПКР), что необходимо учитывать при выборе тактики диагностики и лечения.

В статье представлены 2 клинических случая лечения подростков с локализованными формами ПКР. В обоих случаях использовались лапароскопические хирургические вмешательства. В первом выполнена нефрэктомия, во втором — резекция почки. Предоперационная химиотерапия не проводилась. Решение об инициальном хирургическом вмешательстве и его объеме принималось на основании данных визуализации. В одном из случаев дополнительно использовалась тонкоигольная биопсия.

Два описанных клинических случая демонстрируют важность дифференцированного подхода к диагностике опухоли и лечению подростков с опухолью почки при неоднозначности данных визуализации, а также возможность использования лапароскопических, в том числе органосохраняющих хирургических вмешательств у детей с ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, хирургическое лечение, лапароскопическая нефрэктомия, резекция опухоли почки

Для цитирования: Зайцева А.Н., Рева С.А., Гургенидзе Н.Н., Швецов А.Н., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Захаренко А.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С., Пунанов Ю.А. Эндоскопические нефрэктомия и резекция почки у детей с почечно-клеточным раком. Описание клинических случаев и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):109–115.

Endoscopic nephrectomy and kidney resection in children with renal cell carcinoma. Description of clinical cases and literature review

A.N. Zayceva, S.A. Reva, N.N. Gurgenidze, A.N. Shvetsov, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan,
A.A. Zakharenko, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya, Yu.A. Punanov

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

In spite of the fact that nephroblastoma is a most common pediatric renal tumor, there are periods, during which other renal malignancies are prevalent. Renal cell carcinoma (RCC) becomes increasingly more prevalent with age and has to be reckoned with while choosing diagnostic algorithms and treatment tactics in adolescents.

We present two cases of adolescents with localized RCC. In both cases laparoscopic interventions, nephrectomy and tumor resection, were used without pre-operative chemotherapy. The treatment decision on initial surgical treatment was based on visualization results, in one case additional data was provided by fine needle biopsy.

These cases highlight the importance of differential diagnosis and visualization data-based treatment interventions in adolescents with renal tumors. The fine needle biopsy may provide some additional data which potentially may allow implying less traumatic laparoscopic surgery and potentially allow nephron-sparing interventions.

Key words: renal cell carcinoma, surgery, laparoscopic nephrectomy, laparoscopic resection

For citation: Zayceva A.N., Reva S.A., Gurgenidze N.N., Shvetsov A.N., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Zakharenko A.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S., Punanov Yu.A. Endoscopic nephrectomy and kidney resection in children with renal cell carcinoma. Description of clinical cases and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):109–115.

Информация об авторах

А.Н. Зайцева: врач-детский уролог отделения хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: m.d.zaytceva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5953-8938>

С.А. Рева: к.м.н., врач-уролог, заведующий онкологическим отделением № 6 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: sgreva79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

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>

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.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>
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>
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>

Information about the authors

A.N. Zaytceva: Pediatric Urologist Surgical Department of the 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>

S.A. Reva: Cand. of Sci. (Med.), Urologist, Head of 6th Oncology Department of Surgery and Emergency Medicine Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgrev79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

N.N. Gurgenzidze: Pediatric Surgeon Surgical 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: nina.n.gurgenzidze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0516-9668>

A.N. Shvetsov: MD, Head of Surgery Department of the 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>

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.A. Zakharenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncosurgery 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>

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>

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>

Вклад авторов

А.Н. Зайцева: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

С.А. Рева: ведение больных, научное редактирование статьи

Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Шветцов: 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: ведение больных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

А.А. Захаренко, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская, Ю.А. Пунанов: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.N. Zaytceva: article design development, patients' management, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

S.A. Reva: patients' management, scientific edition of the article

N.N. Gurgenzidze, A.N. Shvetsov: 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: patients' management, article design development, scientific edition of the article

A.A. Zakharenko, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya, Yu.A. Punanov: article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

Злокачественные опухоли почки составляют около 5 % всех злокачественных новообразований у детей, более 85 % из них представлены нефробластомами. Несмотря на сравнительную редкость других опухолей почки, возрастная структура заболеваемости в значительной степени отличается [1]. В возрастной группе 0–14 лет почечно-клеточный рак (ПКР) выявляется лишь в 3,5 % случаев, а у детей старше 14 лет доля ПКР среди злокачественных опухолей почки увеличивается до 50–70 % [1]. Соответственно, в данной возрастной группе оптимальная терапевтическая тактика может отличаться. В отличие от протоколов Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) наиболее часто используемая в России тактика группы SIOP RTSG (International Society of Paediatric Oncology Renal Tumors Study Group) подразумевает проведение предоперационной химиотерапии (ХТ) до этапа морфологической верификации диагноза, что позволяет сократить объем опухоли и существенно уменьшить число разрывов опухоли во время операции у пациентов с нефробластомой [2]. Тем не менее у детей младше 6 месяцев и старше 16 лет, у которых вероятность выявления нефробластомы меньше, выполняется инициальная нефрэктомия [3]. Это связано с особенностями эпидемиологии опухолей почки в данных возрастных группах. В группе детей младше 6 месяцев велика доля пациентов с мезобластической нефромой, при которой в данном случае ХТ не показана, а также есть вероятность выявления детей с атипической тератоидно-рабдоидной опухолью [1], при выявлении которой схемы ХТ должны быть более интенсивными. У детей старшего возраста высока вероятность выявления ПКР, и эта тактика оправдывается тем, что хирургическое лечение остается «золотым стандартом» терапии, а предоперационная ХТ не приводит к уменьшению размеров опухоли.

Тем не менее остается ряд проблем, которые не позволяют назвать используемую тактику оптимальной. В первую очередь, учитывая то, что у детей младше 16 лет диагноз ПКР зачастую устанавливается только на этапе морфологического исследования, часть пациентов получает неэффективную предоперационную ХТ [4]. Кроме того, учитывая более благоприятное, чем у взрослых, течение заболевания у детей с ПКР [4], в ряде случаев может быть оправданно применение органосохраняющего хирургического вмешательства, в то время как у большинства больных с односторонней опухолью почки стандартом хирургического лечения остается нефрэктомия [5]. Органосохраняющие операции проводятся у пациентов с небольшой центрально расположенной опухолью, формирующих сравнительно небольшую группу [6, 7]. Также на основании опыта лечения взрослых пациентов с ПКР можно говорить о потенциально большей роли малоинвазивных хирургических методов [8]. Эти проблемы можно решить при своевременной постановке диагноза на основании данных визуализации или тонкоигольной биопсии.

Мы представляем 2 клинических случая детей с ПКР, которые иллюстрируют возможную тактику лечения и объем хирургического вмешательства.

Описание клинических случаев

Пациент А., 10 лет. При обращении к педиатру по поводу тошноты выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек. Выявлено скудно васкуляризованное, четко отграниченное гиперэхогенное округлое образование нижнего полюса левой почки размером 40×30 мм, расположенное кпереди от синуса и деформирующее контуры почки. По данным общего анализа мочи зафиксирована гематурия. Для уточнения диагноза выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастным усилением, по данным которой определялась картина объемного солидного образования левой почки размером 65×32 мм (рис. 1). При КТ органов грудной клетки данных за метастатическое поражение легких выявлено не было.

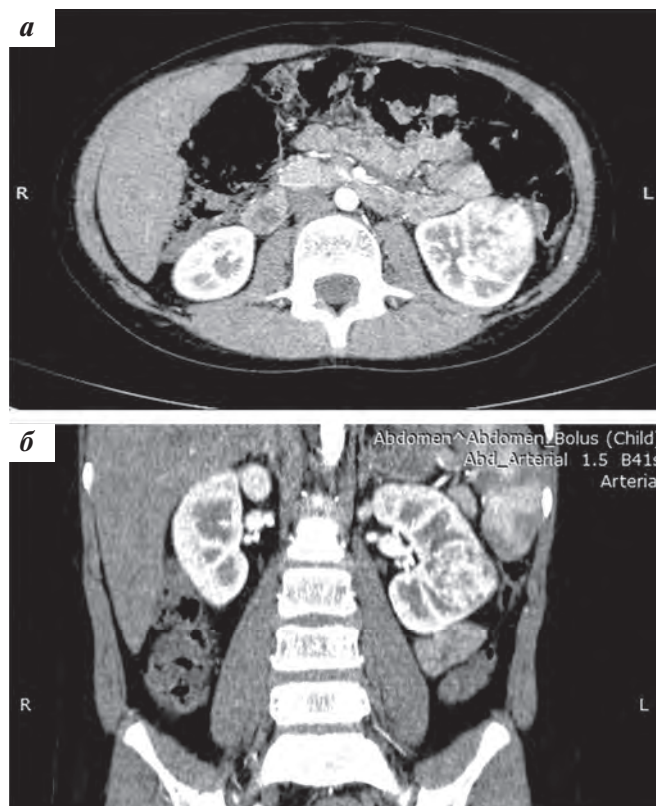


Рис. 1. Пациент А., КТ-картина образования на момент первичного обследования: а — сагиттальная проекция; б — фронтальная проекция

Fig. 1. Patient A., CT picture of the formation at the time of the initial examination: a — sagittal plane; б — frontal plane

Учитывая возраст пациента, отсутствие картины, однозначно свидетельствующей о наличии нефробластомы, принято решение о выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии новообразования под УЗ-контролем. По результатам цитологического исследования аспирата материал не соответствовал картине эмбриональной опухоли и расценен как нормальный почечно-клеточный

эпителий либо как элемент высокодифференцированного образования с неясным клиническим потенциалом. В связи с полученными данными КТ и цитологического исследования сравнительно высокой вероятностью выявления у подростка неэмбриональной опухоли почки, принято решение о выполнении первым этапом хирургического лечения в объеме лапароскопической ревизии брюшной полости и забрюшинного пространства, нефруретерэктомии, биопсии лимфатических узлов (ЛУ) с возможностью конверсии в лапаротомию.

Выполнена лапароскопическая нефруретерэктомия слева. В условиях пневмоперитонеума левый фланг толстой кишки мобилизован, получен доступ в забрюшинное пространство. Левая почка выделена тупо и остро с окружающей ее клетчаткой и частично почечной фасцией, отделена от надпочечника. Далее выделена почечная ножка, почечная вена и почечная артерия мобилизованы, прошиты, пересечены. Выделен мочеточник, лигирован, пересечен у мочевого пузыря. Препарат удален в мешке через расширенный доступ в левой подвздошной области. Оставлен дренаж в ложе удаленной опухоли. Пациент находился в отделении интенсивной терапии в течение первых 2 сут после операции. С первых суток получал пероральное питание. При УЗ-контроле в раннем послеоперационном периоде признаков свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Дренаж удален на 2-е сутки. Швы сняты на 8-е сутки.

Гистологическое исследование выявило папиллярный ПКР, тип 2. Иммуногистохимическая (ИГХ) картина соответствовала опухоли, ассоциированной с аномалией Xp11, pT1a, G2 (по Fuhrman). Признаков поражения ЛУ выявлено не было. Учитывая радикальный характер операции и отсутствие данных за наличие отдаленных метастазов, дополнительной терапии не проводилось. Пациент находится в полной ремиссии под наблюдением врача-детского онколога в течение года.

Пациентка Л., 14 лет. При плановом обследовании выявлено повышение сывороточного уровня билирубина до 37 мкмоль/л, по поводу этого выполнено УЗИ брюшной полости и почек. Выявлено гиперэхогенное, слабо васкуляризованное округлое образование в верхнем полюсе правой почки размером 30 × 31 мм. По данным КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастированием в медиальных отделах верхнего полюса правой почки, субкапсулярно определялось округлое объемное образование умеренно неоднородной структуры диаметром 34 мм (рис. 2). Признаков поражения легких или костей по результатам КТ органов грудной клетки, сцинтиграфии с ^{99m}Tc и ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой и позитронно-эмиссионной томографии выявлено не было. В связи с потенциальными техническими сложностями, связанными с локализацией сравнительно небольшой опухоли, расположенной вблизи с воротами почки, тонкоигольная биопсия не применялась. Учитывая возраст пациентки и отсутствие характерной для нефробластомы картины визуализации, а также небольшой размер и локализацию опухоли, было принято решение об оперативном лечении в объеме эндоскопической резекции опухоли.

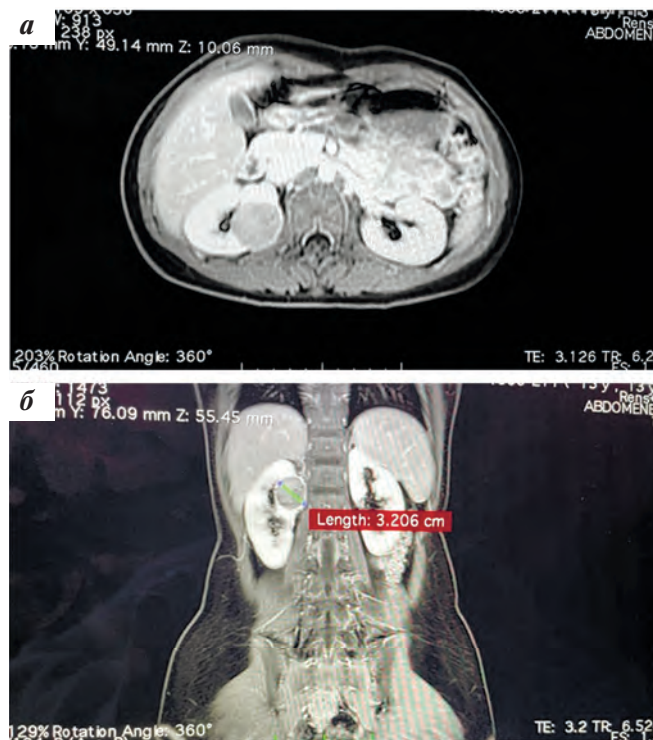


Рис. 2. Пациентка Л., МРТ-картина на момент первичного обследования: а — сагиттальная проекция; б — фронтальная проекция

Fig. 2. Primary MRI picture: a — sagittal plane; б — frontal plane

Выполнено оперативное вмешательство: лапароскопическая резекция опухоли верхнего полюса правой почки. В условиях пневмоперитонеума по линии Тольда справа вскрыто забрюшинное пространство. После низведения двенадцатиперстной кишки обнажена передняя поверхность нижней полой вены, выделены поочередно правая почечная вена и артерия. Выявлены добоочечные ветви почечной артерии. Правая почка мобилизована, выделена из окружающих тканей. При осмотре по задней поверхности ближе к медиальному контуру в верхнем полюсе определялось округлое на 1/3 экстра-ренальное образование, соответствующее по форме и размерам МРТ-картине. Правая почка ротирована. После пережатия почечной артерии (время ишемии 22 мин) выполнена резекция образования в пределах видимых здоровых тканей (рис. 3а). Проведена биполярная электрокоагуляция ложа удаленной опухоли. Основание ложа резекции ушито. Дефект паренхимы ушит (рис. 3б). В раннем послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении интенсивной терапии. Дренаж функционировал в течение 5 сут. С первых суток начато пероральное питание. По данным УЗИ в раннем послеоперационном периоде наблюдалась пиелозктазия левой почки I степени, которая регрессировала к 5-м суткам. Швы сняты на 7-е сутки.

Гистологически и иммуногистохимически строение опухоли в наибольшей степени соответствует ПКР, ассоциированному с аномалией Xp11. Опухоль врастает в собственную капсулу на 2/3 толщины, но не прорастает капсулу почки и не врастает в ткань почки (в объеме исследованного материала). Данных за поражение ЛУ не получено. Ребенок наблюдается в состоянии полной ремиссии в течение полугода.

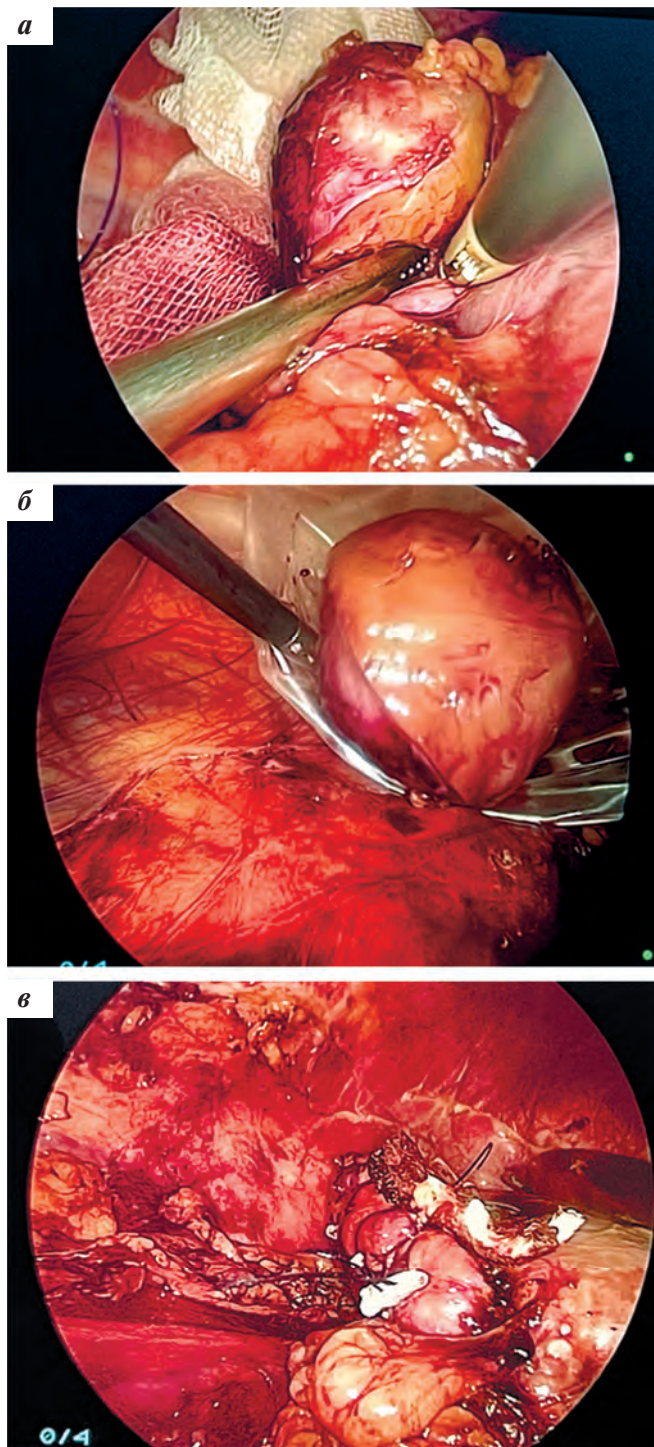


Рис. 3. Пациентка Л., 14 лет. Ход операции: а – резекция опухоли; б – удаленная опухоль; в – ушитое ложе опухоли

Fig. 3. Patient L., 14 years old. Operation progress: a – tumor resection; б – removed tumor; в – sutured tumor bed

Обсуждение

ПКР, который выявляется у 80–90 % взрослых пациентов со злокачественными опухолями почки [6, 9], значительно реже встречается у детей. Тем не менее, хотя в возрастной группе 0–14 лет его доля не превышает 3,5 %, к 15–19 годам она достигает 70 % [1]. ПКР у детей отличается по своим биологическим характеристикам и особенностям клинического течения от рака, выявляемого у взрослых [4]. До 40 %

случаев детских ПКР ассоциировано с транслокациями Хр11.2, в результате которых образуется химерный ген, объединяющий ген транскрипционного фактора *E3 (TFE3)* с одним из генов-партнеров [10]. Данный вариант крайне редко встречается у взрослых, поэтому отдельных клинических рекомендаций по лечению пациентов с данным вариантом опухоли до настоящего времени не существует. Тем не менее имеются данные, свидетельствующие о более благоприятном течении ПКР с транслокациями Хр11.2 и в целом лучшем прогнозе у детей [11]. В обоих описанных нами случаях ИГХ-картина соответствовала опухоли, ассоциированной с аномалией Хр11.

Несмотря на отсутствие однозначных рекомендаций по лечению ПКР у детей и подростков, радикальное удаление опухоли остается «золотым стандартом» лечения пациентов с локализованными формами заболевания [11]. Кроме того, у детей, получающих терапию согласно текущим рекомендациям SIOP RTSG, диагноз ПКР зачастую устанавливается только на этапе морфологического исследования после завершения предоперационной ХТ и оперативного лечения в объеме нефрэктомии [4]. Проведение предоперационной терапии и последующего оперативного лечения без морфологического подтверждения диагноза допустимо у детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет [3]. С одной стороны, это приводит к уменьшению опухоли и упрощает оперативное вмешательство, а также дальнейшую стратификацию пациентов по группам риска [12]. С другой стороны, при использовании данного подхода ХТ получают отдельные пациенты с нехимиочувствительными опухолями, в частности с ПКР, который у пациентов старше 10 лет не всегда просто отличить от нефробластомы на основании данных визуализации [13]. Для того чтобы избежать подобных ошибок, рекомендации SIOP RTSG при сомнении в диагнозе предусматривают возможность проведения тонкоигольной биопсии. Учитывая достаточную чувствительность и специфичность данного метода, его роль может возрастать в группе пациентов старше 10 лет [14]. В рассматриваемых 2 случаях, учитывая подростковый возраст пациентов и рентгенологическую картину заболевания, существовала необходимость в дифференциальной диагностике. У 1 больного была выполнена тонкоигольная биопсия, результаты которой нельзя было трактовать как эмбриональную опухоль почки. Данное исследование помогло клиницистам принять решение о проведении инициальной нефрэктомии.

В рамках протокола SIOP RTSG подход к хирургическому лечению рассчитан на когорту, в которой преобладают пациенты с нефробластомой. Возможность проведения лапароскопической нефрэктомии рассматривается у больных с небольшой центрально расположенной опухолью в тех случаях, когда невозможна радикальная резекция с соблюдением всех правил абластики, а также забор адекватного материала для морфологического исследования, что продемонстрировано на примере отдельных когорт паци-

ентов с нефробластомой [15]. Учитывая описанное преимущество данного метода у взрослых пациентов по сравнению с открытой нефрэктомией [8], его можно рассматривать как предпочтительный при наличии в команде хирурга, обладающего достаточным опытом выполнения лапароскопической нефрэктомии. В связи с небольшим размером опухоли и значительной вероятностью диагноза ПКР по данным тонкоигольной биопсии, у первого из описанных пациентов при инициальном хирургическом вмешательстве был использован именно этот подход.

Следует отметить, что хирургические вмешательства у детей с ПКР характеризуются рядом особенностей. В частности, данные об эффективности лимфодиссекции остаются противоречивыми даже для пациентов с поражением ЛУ, не получавшими в дальнейшем системную терапию [16]. Кроме того, поражение ЛУ крайне редко встречается у детей с локализованной опухолью размером менее 10 см и без признаков их поражения по данным методов визуализации до оперативного пособия [17]. Ни в одном из 2 описанных клинических случаев признаков поражения ЛУ выявлено не было. Даже в том случае, когда диагноз ПКР устанавливается до оперативного вмешательства, у большинства детей выполняется нефрэктомия [5]. Резекция почки используется у детей с односторонними опухолями почки сравнительно редко. Предпосылками для выбора данного объема хирургического вмешательства служат локализация опухоли (в полюсе или на периферии центрального отдела почки), отсутствие признаков распространения опухоли за пределы капсулы, объем не более 300 мл и возможность сохранить не менее 66 % функционально полноценной почечной ткани [3]. Кроме того,

в рамках рекомендаций обсуждается возможность выполнения резекции почки в том случае, если вероятен диагноз ПКР. Учитывая опыт лечения взрослых пациентов, у которых менее радикальные подходы к хирургическому лечению достаточно эффективны и безопасны [18], а также более благоприятное клиническое течение ПКР у детей [4], в отдельных случаях имеет смысл обсуждать возможность органосохраняющих хирургических вмешательств, особенно у больных с небольшой центрально расположенной опухолью [6, 7]. Во втором из рассматриваемых нами клинических случаев была выполнена лапароскопическая резекция почки без предшествующей ХТ. Данный подход выбран в связи с высокой вероятностью ПКР на основании данных визуализации и с учетом возраста пациентки. Кроме того, все характеристики опухоли, кроме ее расположения (центральное, близко к воротам почки), соответствовали критериям для проведения резекции. Дополнительно необходимо было учитывать возможность выявления доброкачественной опухоли почки, которую в отдельных случаях крайне сложно дифференцировать от ПКР на основании данных визуализации [19], что также делало радикальное вмешательство нежелательным.

Заключение

У подростков больше вероятность выявления ПКР. При получении данных визуализации, которые могут соответствовать данному диагнозу, возможной тактикой может быть выполнение тонкоигольной биопсии. На основании результатов биопсии возможно проведение оперативного вмешательства в оптимальном объеме (в том числе в объеме резекции почки) без предшествующей ХТ.

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. Wang J., Li M., Tang D., Gu W., Mao J., Shu Q. Current treatment for Wilms tumor: COG and SIOP standards. *World J Pediatr Surg* 2019;2:e000038. doi: 10.1136/wjps-2019-000038.
3. 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., Ramírez-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.
4. van der Beek J.N., Geller J.I., de Krijger R.R., Graf N., Pritchard-Jones K., Drost J., Vershuur A.C., Murphy D., Ray S., Spreafico F., Dzhuma K., Littooij A.S., Selle B., Tytgat G.A.M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Characteristics and Outcome of Children with Renal Cell Carcinoma: A Narrative Review. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1776. doi: 10.3390/cancers12071776.
5. Spreafico F., Collini P., Terenziani M., Marchianò A., Piva L. Renal cell carcinoma in children and adolescents. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(12):1968–78. doi: 10.1586/era.10.188.
6. Geller J.I., Ehrlich P.F., Cost N.G., Khanna G., Mullen E.A., Gratias E.J., Naranjo A., Dome J.S., Perlman E.J. Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: A report from the Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer* 2015;121(14):2457–64. doi: 10.1002/cncr.29368.
7. Rialon K.L., Gulack B.C., Englum B.R., Routh J.C., Rice H.E. Factors impacting survival in children with renal cell carcinoma. *J Pediatr Surg* 2015;50(6):1014–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.027.
8. Liu G., Ma Y., Wang S., Han X., Gao D. Laparoscopic Versus Open Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Oncol* 2017;10(4):501–10. doi: 10.1016/j.tranon.2017.03.004.
9. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K., Mohammed A., Vakiti A., Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol* 2020;11(3):79–87. doi: 10.14740/wjon1279.
10. Cajaiba M.M., Dyer L.M., Geller J.I., Jennings L.J., George D., Kirschmann D., Rohan S.M., Cost N.S., Khanna G., Mullen E.A., Dome J.S., Fernandez C.V., Perlman E.J. The classification of pediatric and young adult renal cell carcinomas registered on the Children's Oncology Group (COG) protocol AREN03B2 after focused genetic testing. *Cancer* 2018;124(16):3381–9. doi: 10.1002/cncr.31578.
11. Indolfi P., Terenziani M., Casale F., Carli M., Bisogno G., Schiavetti A., Manchini A., Rondelli R., Pession A., Jenkner A., Pierani P., Tamaro P., De Bernardi B., Ferrari A., Santoro N., Giuliano M., Ceccetto G., Piva L., Surico G., Di Tullio M.T. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathological study. *J Clin Oncol* 2003;21(3):530–5. doi: 10.1200/JCO.2003.02.072.
12. Graf N., Furtwängler R. Preoperative chemotherapy and local stage III in nephroblastoma. *Transl Pediatr* 2014;3(1):4–11. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2013.12.02.
13. Chung E.M., Lattin G.E. Jr, Fagen K.E., Kim A.M., Pavio M.A., Fehringer A.J., Conran R.M. Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Corelation Part 2. The 2nd Decade: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics* 2017;37(5):1538–58. doi: 10.1148/rg.2017160189.
14. Jackson T.J., Williams R.D., Brok J., Chowdhury T., Ronghe M., Powis M., Pritchard-Jones K., Vujanic G.M., Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Renal Tumours Group. The diagnostic accuracy and clinical utility of pediatric renal tumor biopsy: Report of the UK experience in the SIOP UK WT 2001 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(6):e27627. doi: 10.1002/pbc.27627.
15. Burnand K., Roberts A., Bouty A., Nightingale M., Campbell M., Heloury Y. Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor: Can we expand on the current SIOP criteria? *J Pediatr Urol* 2018;14(3):253.e1–e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.01.005.
16. Dome J.S., Geller J.I. Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1575–83. doi: 10.1002/cncr.20548.
17. Saltzman A.F., Stokes W., Walker J., Cost N.G. Factors related to lymph node sampling at the time of surgery in children, adolescents, and young adults with unilateral non-metastatic renal cell carcinoma. *J Pediatr Urol* 2019;15(3):259.e1–e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.01.009.
18. Xu C., Lin C., Xu Z., Feng S., Zheng Y. Tumor Enucleation vs. Partial Nephrectomy for T1 Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2019;9:473. doi: 10.3389/fonc.2019.00473.
19. Wang X.J., Qu B.Q., Zhou J.P., Zhou Q.M., Lu Y.F., Pan Y., Xu J.X., Miu Y.Y., Wang H.Q., Yu R.S. A Non-Invasive Scoring System to Differential Diagnosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) From Renal Angiomyolipoma Without Visible Fat (RAML-wvf) Based on CT Features. *Front Oncol* 2021;11:633034. doi: 10.3389/fonc.2021.633034.

Статья поступила в редакцию: 13.08.2021. Принята в печать: 31.08.2021.

Article was received by the editorial staff: 13.08.2021. Accepted for publication: 31.08.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-116-122>

Проблемы клинко-морфологической диагностики оролабиального меланоза у детей

Т.С. Бельшева¹, Я.В. Вишневская¹, И.С. Клецкая², А.В. Миченко³, А.С. Волкова¹,
Т.Т. Валиев^{1,4}, С.Н. Михайлова¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

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

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

⁴ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Пигментные новообразования кожи и слизистых оболочек представляют собой гетерогенную группу доброкачественных и злокачественных новообразований, некоторые из них встречаются в практике детского онколога крайне редко. Оролабиальный меланоз относится к доброкачественной пигментной патологии кожи и слизистых оболочек, требует проведения дифференциальной диагностики с эфелидами, меланомой, а при локализации на языке — с пигментированными грибовидными сосочками языка.

В настоящей статье приводится ранее не описанный в отечественной литературе клинический случай оролабиального меланоза у ребенка 9 лет с локализацией на языке. Подробно освещены клинические, дерматоскопические, иммуноморфологические и дифференциально-диагностические особенности данной патологии.

Ключевые слова: оролабиальный меланоз, меланотическое пятно, меланотическая макула, клиническая картина, дерматоскопия, диагностика, дети

Для цитирования: Бельшева Т.С., Вишневская Я.В., Клецкая И.С., Миченко А.В., Волкова А.С., Валиев Т.Т., Михайлова С.Н., Варфоломеева С.Р. Проблемы клинко-морфологической диагностики оролабиального меланоза у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):116–22.

Problems of clinical and morphologic diagnosis of orolabial melanosis in children

T.S. Belysheva¹, Ya.V. Vishnevskaya¹, I.S. Kletskaya², A.V. Michenko³, A.S. Volkova¹,
T.T. Valiev^{1,4}, S.N. Mikhailova¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

³Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; Bld. 1A, 19 Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Pigmented neoplasms of the skin and mucous membranes are a heterogeneous group of benign and malignant neoplasms, some of which are extremely rare in the practice of pediatric oncologist. Orolabial melanosis refers to a benign pigmented pathology of the skin and mucous membranes, requires differential diagnosis with ephelids, melanoma, and when localized on the tongue — with pigmented fungiform papillae of the tongue.

This article presents a clinical case of orolabial melanosis with localization on the tongue in a 9-year-old child that was not previously described in the domestic literature. The clinical, dermoscopic, immuno-morphological and differential diagnostic features of this pathology are described in detail.

Key words: orolabial melanosis, melanotic spot, melanotic macula, clinical picture, dermoscopy, diagnostics, children

For citation: Belysheva T.S., Vishnevskaya Ya.V., Kletskaya I.S., Michenko A.V., Volkova A.S., Valiev T.T., Mikhailova S.N., Varfolomeeva S.R. Problems of clinical and morphologic diagnosis of orolabial melanosis in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):116–22.

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>

И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ikletskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

А.В. Миченко: к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии; <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>
 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 отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 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>
 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.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>
 I.S. Kletskaya: Pathologist Pathological Department of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ikletskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
 A.V. Michenko: Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>
 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 Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor Department of Oncology at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 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>
 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

Все авторы: обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация клинических и диагностических данных, разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи, окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

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

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

Гиперпигментация кожи и слизистой оболочки ротовой полости — редко встречающееся в клинической практике состояние, к развитию которого могут приводить физиологические и патологические процессы. Описаны примеры физиологического накопления меланина на участках кожи или слизистой, реактивной пигментации вследствие приема лекарственных препаратов (хлорохина, пероральных гормональных контрацептивов, химиотерапевтических агентов и др.), а также в результате системных заболеваний, например при синдроме Пейтца—Егера, болезни Аддисона. Наиболее часто гиперпигментация кожи и слизистых оболочек представлена в виде меланотического пятна (оролабиальный меланоз, меланотическая макула) округлой формы, светло- или темно-коричневого цвета, небольшого размера. Очаги гиперпигментации могут быть единичными или множественными, размером от 0,1 до 2,0 см [1].

Оролабиальный меланоз чаще встречается у взрослых женщин и может протекать с образованием пигментных пятен на коже красной каймы губ, слизистых оболочках губ, щек, десен и/или языка [2, 3].

Z.-Y. Shen et al. приводят описание оролабиального меланоза у 52 пациентов (средний возраст — 47,3 года). В 36,5 % отмечены поражения нижней губы. Язык вовлекался в процесс чрезвычайно редко — в 1,9 % случаев [4].

Клинически дифференциальный диагноз оролабиального меланоза при локализации пигментных пятен на коже губ следует проводить с эфелидами — пигментными пятнами наследственного происхождения из группы первичных гипермеланозов, для которых характерно симметричное расположение и множественный характер. Кроме того, в отличие от эфелидов меланотические пятна при оролабиальном меланозе на коже губ не темнеют при инсоляции (рис. 1) [5].

При наличии солитарных очагов пигментации на слизистых оболочках ротовой полости или красной кайме губ основной патологией, требующей первоочередного исключения, является меланома слизистых оболочек полости рта. При клиническом осмотре для оролабиального меланоза характерна равномерная коричневая окраска очага, который имеет вид пятна, не возвышается над поверхностью и имеет одинако-



Рис. 1. Множественные эфелиды на коже и красной кайме губ у пациента 9 лет с синдромом Пейтца–Егерса (клиническое наблюдение д.м.н. Т.С. Бельшевой)

Fig. 1. Multiple ephelides on the skin and red border of the lips in a 9-year-old patient with Peitz–Yegers syndrome (clinical observation by Dr. of Sci. (Med.) T.S. Belysheva)

вую плотность с окружающими тканями. Также для оролабиального меланоза нетипично распространение пигментации за пределы слизистой оболочки или красной каймы губ на окружающую кожу. В то время как меланома слизистых оболочек полости рта при первичном обследовании в большинстве случаев уже пальпируется, определяется асимметрия окраски, помимо зон коричневого цвета присутствуют участки серо-голубого, красного или белого цветов (рис. 2).

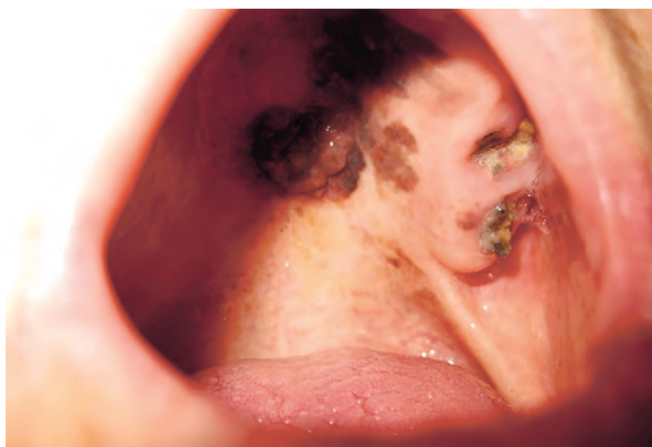


Рис. 2. Меланома слизистой оболочки полости рта у пациента 67 лет (клиническое наблюдение профессора А.П. Полякова). В детском возрасте меланома полости рта является казуистикой

Fig. 2. Melanoma of the oral mucosa in a 67-year-old patient (clinical observation by Professor A.P. Polyakov). In childhood, oral melanoma is a casuistry

Из инструментальных методов в целях дифференциальной диагностики оролабиального меланоза и меланомы слизистых оболочек полости рта в первую очередь используется такой неинвазивный метод, как дерматоскопия. Для оролабиального меланоза, как и лентигиноза, при дерматоскопическом исследовании характерна монохромность — наличие линий и точек коричневого или серого цветов [6], симме-

тричность — очаг имеет однотипное распределение пигмента и дерматоскопических структур по всей площади пятна (рис. 3). При меланоме слизистых оболочек полости рта, напротив, дерматоскопически определяется полихромность — помимо коричневых полос выявляются участки красного, синего или белого цветов, при этом отмечается асимметрия цвета и дерматоскопических структур (рис. 4).

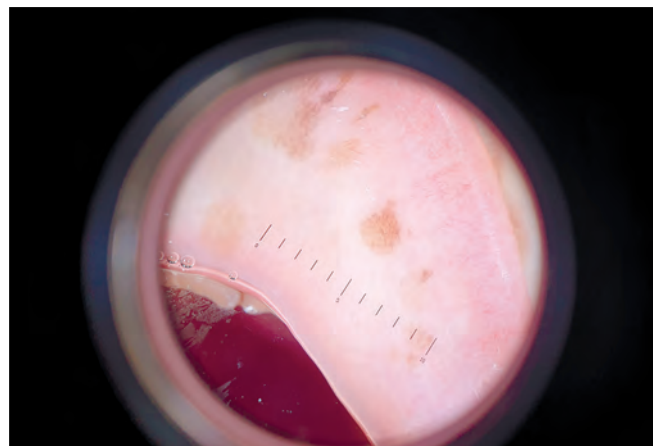


Рис. 3. Дерматоскопическая картина лентигиноза слизистой оболочки полости рта у пациента 6 лет с синдромом Пейтца–Егерса, × 10 (клиническое наблюдение д.м.н. Т.С. Бельшевой)

Fig. 3. Dermatoscopic picture of lentiginosis of the oral mucosa in a 6-year-old patient with Peitz–Yegers syndrome, × 10 (clinical observation by Dr. of Sci. (Med.) T.S. Belysheva)

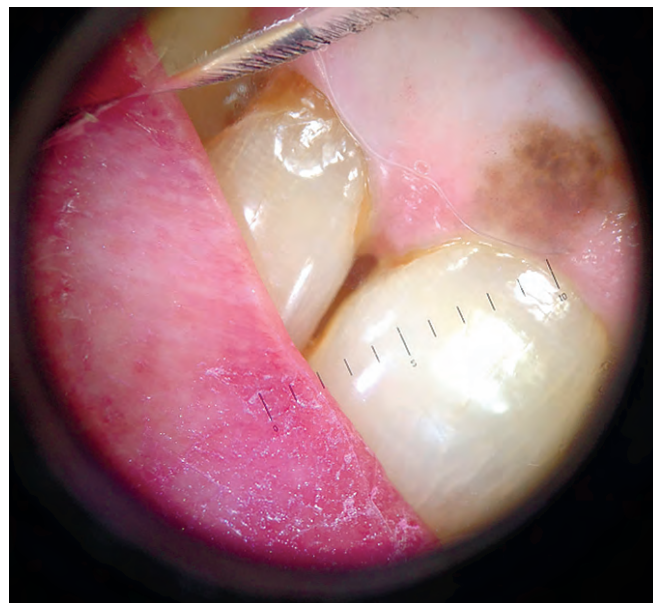


Рис. 4. Дерматоскопическая картина меланомы слизистой оболочки полости рта у пациентки 56 лет, × 10 (клиническое наблюдение профессора А.П. Полякова)

Fig. 4. Dermatoscopic picture of oral mucosa melanoma in a 56-year-old patient, × 10 (clinical observation by Professor A.P. Polyakov)

В случаях локализации очагов оролабиального меланоза на слизистой оболочке языка следует проводить дифференциальный диагноз с пигментированными грибовидными сосочками языка (ПГСЯ) — доброкачественной приобретенной пигментацией,

которая, как правило, формируется у людей с темными фототипами (часто азиатского происхождения или у темнокожих) [7]. Обычно ПГСЯ диагностируются во взрослом возрасте, нередко сопровождаясь пигментацией других участков (проксимальные околоногтевые складки, десны), но имеются единичные описания случаев или небольших серий случаев ПГСЯ у детей в возрасте от 5 до 17 лет. Клинически при ПГСЯ определяется пигментация грибовидных сосочков по типу «булыжной мостовой». В зависимости от локализации и степени вовлеченности всех прилежащих либо только единичных сосочков выделяют 3 типа ПГСЯ по J.M. Holzwanger [8]:

I — гиперпигментированное пятно расположено на переднебоковой поверхности или на кончике языка, каждый отдельный сосочек гиперпигментирован;

II — гиперпигментация отмечается в 3–7 грибовидных сосочках, разбросанных или сгруппированных на дорсальной поверхности языка, чередующихся с нормально окрашенными грибовидными и нитевидными сосочками;

III — полная гиперпигментация каждого грибовидного сосочка на дорсальной поверхности языка.

При дерматоскопическом исследовании для ПГСЯ характерны пигментация сосочков по типу «булыжной мостовой», которые чередуются с сосочками с ветвящимися сосудами в основании, образующими картину по типу «лепестков розы». Пигментация межсосочкового эпителия не характерна.

При гистологическом исследовании ПГСЯ определяются отложение меланина в базальных кератиноцитах и меланофаги в собственной пластинке слизистой оболочки. Воспалительная инфильтрация не характерна.

Оролабиальный меланоз редко встречается в детском возрасте. В педиатрической практике заболевание носит врожденный характер. Учитывая его редкую встречаемость, в литературных источниках практически отсутствуют данные об эпидемиологии оролабиального меланоза у детей. M.A. Dohil et al. описывают 5 клинических случаев оролабиального меланоза с локализацией на языке у детей. Во всех наблюдениях заболевание было выявлено при рождении. Отмечался пропорциональный рост образований соответственно возрасту ребенка. Однако позднее всем пациентам была проведена гистологическая верификация диагноза — во всех случаях отмечалось повышение содержания меланина в базальном слое эпидермиса с нормальным содержанием меланоцитов [9].

Гистологическое исследование пораженных участков при оролабиальном меланозе позволяет выявить повышенное содержание меланина в кератиноцитах базального слоя эпителия при нормальном или повышенном количестве меланоцитов [10]. Также может определяться легкий гиперкератоз и/или акантоз в отсутствие удлинения дермальных гребней [11, 12]. В поверхностной части собственной пластинки возможно обнаружение «неудержания» пигмента

(феномен, характеризующий выпадение пигмента из меланоцитов и кератиноцитов базального слоя эпидермиса в сосочковый слой дермы с последующим поглощением его меланофагами), меланофагов, признаков хронического воспаления разной степени выраженности [2]. Основное гистологическое отличие оролабиального меланоза от случаев пигментных невусов и/или меланомы — отсутствие в очагах поражения гнезд меланоцитов либо клеточной атипии.

F. Savoia et al. приводят случай оролабиального меланоза с локализацией на языке у ребенка в возрасте 10 недель. Авторы описывают 4 округлых и 1 линейное пятно в области языка, максимальными размерами до 12 мм (линейное образование). При обследовании не было отмечено случаев меланомы в семейном анамнезе, полипоза желудочно-кишечного тракта, приема токсичных препаратов матерью во время беременности. Таким образом, были исключены экзогенные причины гиперпигментации, а также системные заболевания. Гистологическое и дерматоскопическое исследования не проводились, диагноз был установлен на основании клинических данных и анамнеза. Ребенок находился под тщательным наблюдением. С возрастом отмечался пропорциональный рост образования [13].

В работе С. Kumar et al. приводится описание пигментации языка у ребенка в возрасте 5 месяцев. Впервые пигментация языка была выявлена при рождении, других участков пигментации на теле не отмечалось. Сопутствующие заболевания выявлены не были. Авторы отмечают, что оролабиальный меланоз является наиболее частой причиной пигментации слизистой оболочки ротовой полости у взрослых пациентов во 2-й декаде жизни, но имеется небольшое число публикаций, посвященных оролабиальному меланозу с локализацией на языке у новорожденных и детей раннего возраста [14].

Остается дискуссионным вопрос о необходимости проведения биопсии у таких больных. Согласно анализу данных литературы, большинство авторов придерживаются тактики ведения пациентов с проведением гистологического исследования биопсийного материала в целях подтверждения диагноза и исключения меланомы слизистой полости рта. В отношении тактики ведения этой нозологии, учитывая длительный, доброкачественный характер течения оролабиального меланоза, часто рекомендовано наблюдение.

Следовательно, оролабиальный меланоз представляет собой чрезвычайно редкий в педиатрической практике, доброкачественно протекающий процесс. В постановке диагноза важен подробный сбор анамнеза и тщательное проведение осмотра пациента с дерматоскопическим исследованием в целях проведения дифференциальной диагностики с доброкачественными нарушениями пигментации и меланомой слизистой полости рта, а также исключения других заболеваний, приводящих к развитию гиперпигментации. При сложных клинических случаях показана гистологическая верификация диагноза [4, 9, 13, 14].

Описание клинического случая

Пациентка, 9 лет. Родители обратились в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с жалобами на пигментное образование языка. По месту жительства данное образование было расценено как невус (?).

При сборе анамнеза оказалось, что пигментное образование присутствует у ребенка с рождения, увеличивается пропорционально росту ребенка, в последнее время мать девочки отмечает увеличение диаметра образования (рис. 5).



Рис. 5. Внешний вид пигментного образования языка при объективном осмотре

Fig. 5. The appearance of the pigmented formation of the tongue during an objective examination

При осмотре у ребенка III фототип кожи по Фитцпатрику. Ребенок метис, мать девочки азиатского происхождения, отец — европейского (славянского). При осмотре других пигментных поражений слизистых выявлено не было, немногочисленные меланоцитарные невусы кожи без признаков активации.

Температура тела ребенка была нормальной. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии были нормальных размеров. Физиологические отправления в норме.

В целях уточнения клинического диагноза было проведено дообследование в объеме дерматоскопического исследования, по данным которого определялась серо-коричневая гомогенная пигментация как нитевидных, так и грибовидных сосочков с вовлечением участков межсосочкового эпителия со скоплениями серо-коричневых точек, группирующихся с образованием параллельных серо-коричневых полос, совпадающих с основаниями сосочков (рис. 6).

Выполнено иссечение образования. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

Проведено гистологическое исследование полученного материала: участки ткани языка покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием. Базальный слой кератиноцитов с повышенным содержанием пигмента коричневого цвета, между кератиноцитами

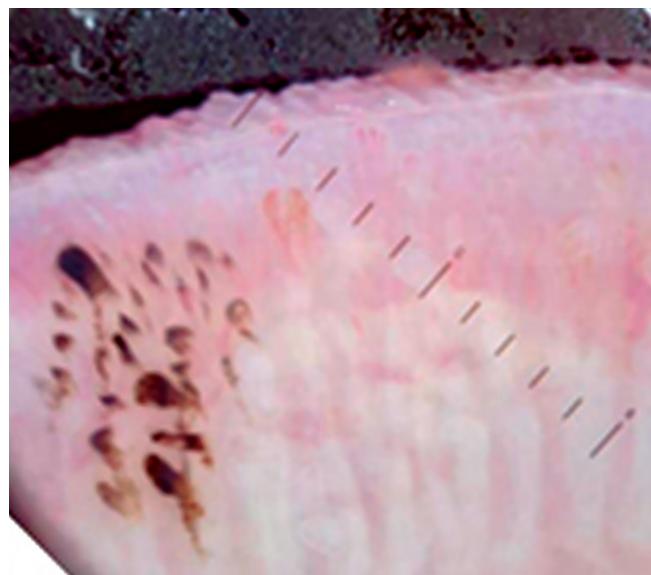


Рис. 6. Дерматоскопическое исследование пигментного образования языка, × 10

Fig. 6. Dermatoscopic examination of the pigmented formation of the tongue, × 10

определялись немногочисленные меланоциты среднего размера, с округлым базофильным ядром и перинуклеарным просветлением (рис. 7, 8). При иммуногистохимическом исследовании в них выявлена экспрессия Sox10 (рис. 9). В собственной пластинке слизистой оболочки в проекции вышеописанных изменений в соединительно-тканых основаниях грибовидных сосочков определялись скопления меланофагов (негативная реакция при окраске по Перлсу) и умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Элементов с атипичной морфологией не выявлено. Митотическая активность не определялась. Окраска по Перлсу позволяет обнаружить

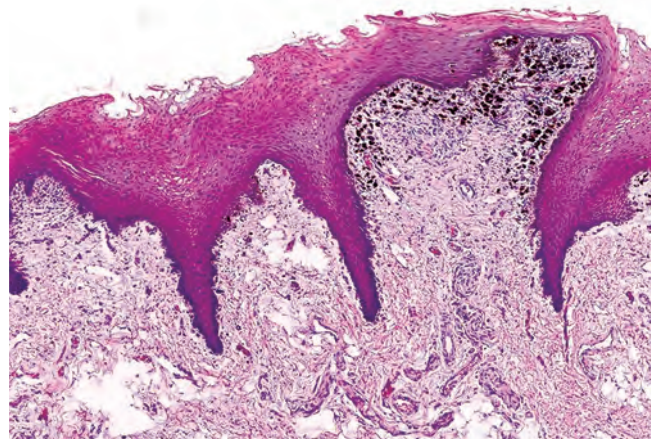


Рис. 7. Участок ткани языка, покрытый многослойным плоским неороговевающим эпителием. В собственной пластинке слизистой оболочки (в соединительно-тканых основаниях грибовидного сосочка) определяются многочисленные скопления клеток с высоким содержанием пигмента в цитоплазме. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 7. An area of tongue tissue covered with stratified squamous non-keratinizing epithelium. In the lamina propria of the mucous membrane (in the connective tissue bases of the mushroom papilla), numerous clusters of cells with a high content of pigment in the cytoplasm are determined. Stained with hematoxylin and eosin, × 100

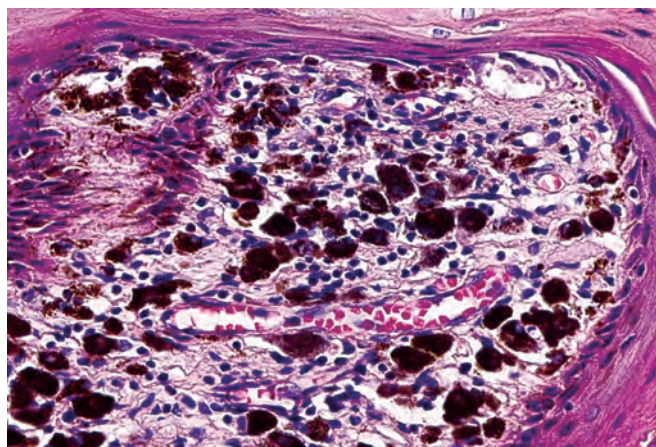


Рис. 8. Базальный слой кератиноцитов с повышенной пигментацией, между кератиноцитами определяются немногочисленные меланоциты среднего размера с округлым базофильным ядром и перинуклеарным просветлением. Скопления меланофагов и лимфоцитов субэпителиально. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 8. Basal layer of keratinocytes with increased pigmentation; between the keratinocytes, there are few medium-sized melanocytes with a rounded basophilic nucleus and perinuclear enlightenment. Clusters of melanophages and lymphocytes are subepithelial. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

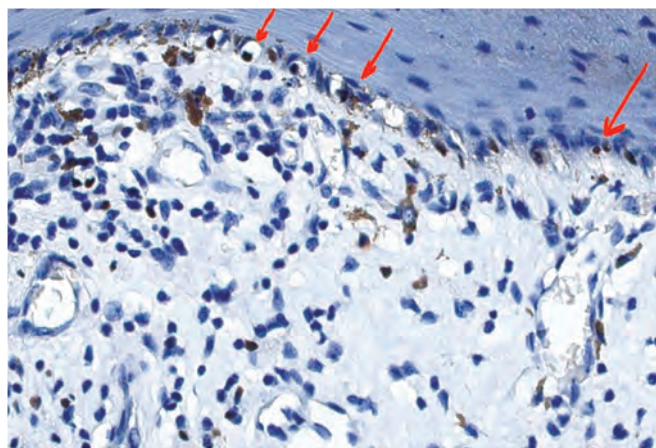


Рис. 9. Экспрессия Sox10 в меланоцитах указана стрелками. Иммуногистохимический препарат, × 200

Fig. 9. Sox10 expression in melanocytes is indicated by arrows. Immunohistochemical preparation, × 200

ферритин и гемосидерин в тканях, косвенно указывает на механическую травму ткани. При настоящем исследовании отмечена негативная окраска по Перлсу, что свидетельствовало о меланоцитарной природе пигментации. Гистологические изменения соответствовали оролабиальному меланозу с «неудержанием» пигмента, вероятно, в результате хронической травматизации.

Sox10 — транскрипционный фактор, играющий определяющую роль в дифференцировке производных нервного

гребешка, экспрессируется в ядрах меланоцитов. В приведенном случае позволяет лучше визуализировать меланоциты, расположенные среди кератиноцитов.

Следовательно, на основании клинических, дерматоскопических, морфоиммунологических данных был установлен диагноз оролабиального меланоза с локализацией на языке. Ребенок находится под наблюдением, проходит осмотры дерматолога 1 раз в год.

Обсуждение

Редкая частота встречаемости оролабиального меланоза, протекающего с поражением языка, у детей обуславливает недостаточную освещенность данной нозологии в литературе и объективные сложности в принятии врачами клинических решений.

При выявлении солитарных очагов пигментации на слизистой оболочке языка следует проводить дифференциальную диагностику с другими вариантами доброкачественной пигментации слизистой оболочки языка и крайне редко с меланомой по анамнестическим данным, клиническим и дерматоскопическим признакам, при необходимости — верифицировать диагноз при помощи патоморфологического исследования. В представленном клиническом случае мать ребенка отметила увеличение размеров пигментного образования, в связи с чем проведено гистологическое исследование, полностью исключившее злокачественную природу пигментной патологии слизистой языка. Локализованные формы оролабиального меланоза требуют наблюдения, тогда как в случаях распространенного поражения успешное лечение оролабиального меланоза возможно с применением методов лазерной коагуляции пигмента в области слизистых оболочек полости рта [15, 16].

Таким образом, настоящее описание клинического случая представляет интерес в силу редкости оролабиального меланоза в детском возрасте. Согласно данным литературы и настоящего наблюдения, оролабиальный меланоз у детей наиболее характерен для пациентов азиатского происхождения. При наличии клинических и дерматоскопических признаков, соответствующих меланозу слизистых оболочек, гистологическая верификация диагноза обычно не требуется, поскольку меланома в детском возрасте встречается крайне редко, и поражение слизистых оболочек описано лишь в единичных случаях [15, 17, 18]. В силу доброкачественного характера оролабиального меланоза представляется целесообразной тактика наблюдения детей с этим нарушением пигментации, обязательно с дерматоскопическим исследованием и фотофиксацией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Müller S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther* 2010;23(3):220–9. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01319.x.
- Kaugars G.E., Heise A.P., Riley W.T., Abbey L.M., Svirsky J.A. Oral melanotic macules. A review of 353 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76(1):59–61. doi: 10.1016/0030-4220(93)90295-f.
- Gupta G., Williams R.E., Mackie R.M. The labial melanotic macule: a review of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997;136(5):772–5. PMID: 9205516.
- Shen Z.-Y., Liu W., Bao Z.-X., Zhou Z.-T., Wang L.-Z. Oral melanotic macule and primary oral malignant melanoma: Epidemiology, location involved, and clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(1):e21–5. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.040.
- Ho K.K., Dervan P., O'Loughlin S., Powell F.C. Labial melanotic macule: a clinical, histopathologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(1):33–9. doi: 10.1016/0190-9622(93)70005-e.
- Lee J.S., Mun J.H. Dermoscopy of venous lake on the lips: A comparative study with labial melanotic macule. *PLoS One* 2018;13(10):e0206768. doi: 10.1371/journal.pone.0206768.
- Chessa M.A., Patrizi A., Sechi A., Viridi A., Leuzzi M., Neri I. Pigmented fungiform lingual papillae: dermoscopic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):935–9. doi: 10.1111/jdv.14809.
- Holzwanger J.M., Rodolph R.I., Heaton C.L. Pigmented fungiform papillae of the tongue: a common variant of oral pigmentation. *Int J Dermatol* 1974;13(6):403–8. doi: 10.1111/j.1365-4362.1974.tb05073.x.
- Dohil M.A., Billman G., Pransky S., Eichenfield L.F. The Congenital Lingual Melanotic Macule. *Arch Dermatol* 2003;139(6):767–70. doi: 10.1001/archderm.139.6.767.
- Page L.R., Corio R.L., Crawford B.E., Giansanti J.S., Weathers D.R. The oral melanotic macule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44(2):219–26. doi: 10.1016/0030-4220(77)90272-9.
- Meleti M., Vescovi P., Mooi W.J., van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):606–16. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.07.047.
- Eisen D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin Dermatol* 2000;18(5):579–87. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00148-6.
- Savoia F., Ricci L., Patrizi A., Gaddoni G. Congenital Melanotic Macules of the Tongue. A Case Report and Brief Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* 2014;32(1):109–12. doi: 10.1111/pde.12472.
- Kumar C., Sharma D., Pandita A., Shastri S. Congenital Lingual Melanotic Macule: Rare entity in infants. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015;15(3):e440–1. doi: 10.18295/squmj.2015.15.03.024.
- Mun S.J., Jung H.Y., Frolova A., Park K.D., Rhee C.S. Malignant mucosal melanoma in the olfactory cleft of a 10-year-old child. *Auris Nasus Larynx* 2013;40(2):235–8. doi: 10.1016/j.anl.2012.05.001.
- Abduljabbar T., Vohra F., Akram Z., Ghani S.M.A., Al-Hamoudi N., Javed F. Efficacy of surgical laser therapy in the management of oral pigmented lesions: A systematic review. *J Photochem Photobiol B* 2017;173:353–9. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.06.016.
- Волгарева Г.М., Бельшева Т.С., Завалишина Л.Э., Хестанов Д.Б., Бурова О.С., Вишневецкая Я.В., Алиев М.Д. Врожденное пигментное новообразование кожи у ребенка: опыт диагностики. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(3):63–70. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-3-63-70. [Volgareva G.M., Belysheva T.S., Zavalishina L.E., Khestanov D.B., Burova O.S., Vishnevskaya Ya.V., Aliev M.D. Inborn pigment skin malformation in a child: practice of diagnostics. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2019;18(3):63–70. (In Russ.)].
- Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Nasedkina T.V., Abramov I.S., Orlova K.V., Lubchenko L.N., Utyashev I.A., Doroshenko M.B., Demidov L.V., Aliev M.D., Emelyanova M.A. Melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus: two case reports. *Diagnostic Pathology* 2019;14(1):21–9. doi: 10.1186/s13000-019-0797-1.

Статья поступила в редакцию: 30.07.2021. Принята в печать: 20.08.2021.
Article was received by the editorial staff: 30.07.2021. Accepted for publication: 20.08.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-123-126>

Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом

Т.А. Андреева, И.А. ЛавриченкоГородской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Государственная поликлиника № 37»;
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6**Контактные данные:** Татьяна Андреевна Андреева spbhemophilia@mail.ru

Гемофилия А — сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII. В отличие от взрослых пациентов, у которых суставы являются наиболее частой локализацией кровотечений, у детей первого года жизни кровотечения в область головы составляют 12,8–17,7 % случаев и до 45,5 % из них приходится на внутричерепные кровотечения. Первые 2 года жизни ребенка с гемофилией являются наиболее опасными в отношении внутричерепного кровотечения, и обеспечение полноценного профилактического лечения крайне важно в этот период.

Цель исследования — представить первый опыт применения эмицизумаба в качестве первичной профилактики у ребенка первого года жизни.

Пациенту 2020 г.р. с тяжелой формой гемофилии А после 2 посттравматических кровотечений, потребовавших госпитализации и заместительной терапии, было решено начать первичную профилактику препаратом эмицизумаб в возрасте 10 месяцев. В течение 8 мес наблюдения на фоне применения эмицизумаба не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения. Посттравматическое кровотечение не потребовало госпитализации и дополнительной терапии.

Представленный клинический случай демонстрирует, что эмицизумаб эффективен и безопасен у пациентов первого года жизни, ранее не получавших профилактического лечения.

Ключевые слова: гемофилия А, тяжелая форма гемофилии А, эмицизумаб, пациент, ранее не получавший терапию, дети с гемофилией А

Для цитирования: Андреева Т.А., Лавриченко И.А. Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):123–6.

Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab

T.A. Andreeva, I.A. Lavrichenko

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

Hemophilia A is an X-linked congenital bleeding disorder caused by a deficiency or absence of coagulation factor VIII. In children who are in the first year of life, bleeding into the head accounts for 12.8–17.7 % of cases, and up to 45.5 % of them are intracranial bleeding in contrast to adult patients, in whom joints are the most frequent localization of bleeding. The first 2 years of life are the most dangerous in relation to intracranial bleeding for a child with hemophilia and the provision of full preventive treatment is extremely important for this time.

Aim of the study — present the first experience of using emicizumab as primary prophylaxis in a child of the first year of life with hemophilia A. A patient born in 2020 with a severe hemophilia A had two post-traumatic bleeding that required hospitalization and replacement therapy. We decided to start primary prophylaxis with emicizumab at the age of 10 months.

There were not spontaneous bleedings during 8 months of emicizumab usage. Post-traumatic bleeding did not require hospitalization and additional therapy.

The clinical case demonstrates that emicizumab is effective and safe in infant who have not previously received prophylactic treatment.

Key words: hemophilia A, severe hemophilia A, emicizumab, untreated patient, children with hemophilia A

For citation: Andreeva T.A., Lavrichenko I.A. Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):123–6.

Информация об авторах

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

И.А. Лавриченко: к.м.н., врач-гематолог высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: lavrin59@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1483-7704>

Information about the authors

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

I.A. Lavrichenko: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Highest Category the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1483-7704>

Вклад авторов

Т.А. Андреева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, анализ полученных данных, составление резюме
И.А. Лавриченко: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Authors' contributions

T.A. Andreeva: article design development, scientific edition of the article, analysis of the obtained data, composing a resume
I.A. Lavrichenko: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, 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.

Введение

Гемофилия — сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (FVIII) при гемофилии А, или фактора свертывания крови IX (FIX) при гемофилии В [1].

В зависимости от активности FVIII и FIX выделяют степени тяжести гемофилии: при тяжелой форме активность фактора составляет < 1 %, при среднетяжелой — 1–5 %, при легкой — > 5 % [2]. Для тяжелых форм заболевания характерны спонтанные кровотечения, главным образом в суставы и мышцы. Частота жизнеугрожающих кровотечений, в число которых входят кровотечения в центральную нервную систему, у взрослых составляет 5 % [2].

Однако у детей первого года жизни кровотечения в область головы составляют 12,8–17,7 %, из них 33–45,5 % приходится на внутричерепные кровотечения [3, 4]. Смертность при возникновении этого осложнения достигает 20–33 % [5–7]. Тяжелая форма гемофилии является наиболее важным фактором риска возникновения внутричерепных кровотечений — исследования показывают, что от 71,4 до 94,4 % случаев внутричерепных кровотечений приходилось на детей с тяжелой формой гемофилии [5, 8–10].

Так как риск внутричерепного кровотечения значительно выше у детей в возрасте до 2 лет, а последствия события драматические, крайне важно раннее начало профилактического лечения.

Проведение стандартной профилактики фактора свертывания крови может быть затруднено из-за проблем венозного доступа у маленьких детей. На сегодняшний день обеспечение длительного венозного доступа с помощью центрального венозного катетера (ЦВК) у детей, страдающих гемофилией, остается вопросом, так как ряд авторов подвергает сомнению соотношение риска и пользы данного вмешательства ввиду частых осложнений. Например, R. Kulkarni et al. сообщили о 20 % инфекционных осложнений, 12 % механических осложнений и 8 % кровотечений, случившихся у детей при установке ЦВК [11]. K. Van Dijk et al. сообщили о 15 % тромботических осложнений в когорте детей с тяжелой гемофилией, которым был установлен ЦВК [12].

В настоящее время мы имеем более широкий арсенал терапевтических подходов для профилактической терапии, что позволяет подобрать индивидуальное

решение для каждого ребенка. С 2018 г. в России доступен эмицизумаб — миметик FVIII, применяемый для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А без ограничений по возрасту.

Эмицизумаб является первым зарегистрированным к применению препаратом нефакторной терапии, показанным для профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А и с ингибиторной формой гемофилии А. Эмицизумаб — это биспецифическое моноклональное антитело, которое связывается с активированным IX и X факторами, восполняет функцию недостающего FVIII и восстанавливает гемостаз у пациентов с гемофилией А [13–16]. Эмицизумаб обладает длительным периодом полувыведения около 26,9 дня, что обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови [17].

В программу III фазы клинических исследований эмицизумаба HAVEN 1–4 вошли 390 пациентов с гемофилией А всех возрастов, с тяжелой гемофилией А и ингибиторной формой гемофилии А. Отдельное исследование HAVEN 2 было направлено на исследование эффективности и безопасности эмицизумаба у детей в возрасте 1–15 лет [18]. Применение эмицизумаба у детей старше 12 лет также изучалось в исследованиях HAVEN 1, 3, 4 [19, 20].

Исследование HAVEN 2 включало 88 детей с ингибиторной формой гемофилии А (возраст — 1–15 лет). У 65 пациентов при применении эмицизумаба годовая частота кровотечений составила 0,3 (95 % доверительный интервал 0,17–0,50), и 77 % пациентов не имели ни одного кровотечения, требующего терапии. С травмами были связаны 91 % всех кровотечений [18].

Нами представлен клинический случай применения эмицизумаба у ребенка первого года жизни с тяжелой формой гемофилии А, который ранее не получал профилактическое лечение.

Описание клинического случая

Пациент, 2020 г.р., впервые попал под наблюдение в возрасте 1 месяца со спонтанной гематомой тыльной поверхности правой кисти. Признаки заболевания отмечались с первого месяца жизни в виде гематом, длительного кровотечения из места забора крови. Нами был установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма, активность фактора VIII — 0,2 %. Проводилось лечение: заместительная терапия плазматическим концентратом FVIII 200 МЕ/сут в течение 5 сут.

Второй эпизод кровотечения возник в возрасте 10 месяцев, когда ребенок пытался начать ходить. Со слов мамы ребенок коснулся левой щекой поверхности тумбочки при падении. Признаков кровотечения в этот день не наблюдалось. На следующий день появился выраженный отек щеки, болезненность, развилась гематома, состояние пациента потребовало госпитализации. Проводилась заместительная терапия плазматическим концентратом FVIII 300 МЕ/сут в течение 8 сут. При проведении внутривенных инъекций у медицинского персонала возникли трудности из-за плохого венозного доступа.

Ввиду наличия нескольких факторов риска внутричерепного кровотечения (возраст, тяжелая форма гемофилии А, высокая активность ребенка) было решено начать первичное профилактическое лечение. При выборе препарата для профилактической терапии между препаратами факторов и эмицизумабом выбор был сделан в пользу последнего из-за затрудненного венозного доступа у ребенка.

С января 2021 г. с возраста 10 месяцев по региональной льготе пациент получает профилактическое лечение подкожным препаратом эмицизумаб из расчета 1,5 мг/нед после введения нагрузочной дозы. С мая 2021 г. обеспечен препаратом по федеральной программе «14 высокозатратных нозологий». Профилактика эмицизумабом показала хороший клинический эффект: на момент написания данной статьи спонтанных кровотечений и нежелательных явлений у пациента не наблюдалось.

В июне 2021 г., на 6-й месяц от момента начала терапии эмицизумабом, ребенок упал и ударился об угол кровати. В результате падения образовалась гематома правой височной области (рисунок). Гематома купировалась самостоятельно в течение суток, госпитализации или дополнительной гемостатической терапии не потребовалось.

За 8 мес применения препарата эмицизумаб ни одного спонтанного кровотечения не отмечалось. Одно посттравматическое кровотечение купировалось самостоятельно. Значительно улучшилось качество жизни всей семьи, ребенок начал ходить, растет и развивается соответственно возрасту. Родители отмечают снижение эмоционального давления и страха возникновения кровотечения от любой, даже незначительной бытовой травмы.

Обсуждение

Первые 2 года жизни детей с тяжелой формой гемофилии А являются самыми напряженными не только из-за риска развития травматических кровотечений, но и из-за риска внутричерепных кровотечений — страшного своими последствиями осложнения гемофилии. В это время ребенок должен быть максимально защищен.

В последние несколько лет арсенал препаратов, применяемых для лечения гемофилии А, значительно расширился. Современные препараты высокоэффективны, а подкожная форма введения обеспечивает высокую приверженность к терапии, что влияет как



на эффективность лечения, так и на качество жизни пациента и его семьи.

Эмицизумаб в программе клинических исследований HAVEN 1–4 показал высокую эффективность и безопасность у пациентов с тяжелой гемофилией А и с ингибиторной формой гемофилии А, в том числе у детей, начиная с 1 года жизни [18–20].

Исследование эффективности и безопасности эмицизумаба у детей младше 12 месяцев идет в настоящее время и его результаты будут представлять большой интерес для медицинского сообщества [21].

В настоящее время для принятия решения мы можем основываться на результатах исследований HAVEN 1–4, данных фармакологических исследований, которые показали идентичность фармакологического профиля эмицизумаба у взрослых и детей, и опубликованных данных применения эмицизумаба.

Последняя редакция рекомендаций Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH) также рекомендует раннее начало профилактики концентратами фактора свертывания или другими препаратами детям с тяжелой формой гемофилии до появления осложнений и в идеале до достижения возраста 3 лет [22].

Представленный клинический случай является первым в России случаем применения эмицизумаба у ребенка, ранее не получавшего профилактическую терапию препаратами FVIII, и демонстрирует, что эмицизумаб может быть хорошим терапевтическим подходом для первичной профилактики у ранее не леченых детей. Уровень гемостаза, который обеспечивает эмицизумаб, предотвращает спонтанные кровотечения и даже бытовое травматическое кровотечение не потребовало дополнительных вмешательств.

Выводы

Результаты применения эмицизумаба, наблюдаемые нами в данном клиническом случае, не отличались от результатов клинических исследований. Препарат показал высокую эффективность и безопасность. Эмицизумаб у детей первого года

жизни может быть рациональным выбором у пациентов, ранее не получавших профилактическую терапию гемофилии А, из-за его высокой эффективности, постоянной концентрации препарата в крови и удобной для ребенка формы подкожного введения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benson G., Auerswald G., Dolan G., Duffy A., Hermans C., Ljung R., Morfini M., Šalek S.Z. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus* 2018;16(6):535–44. doi: 10.2450/2017.0150-17.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гемофилией. [Электронный ресурс]: <https://cr.rosminzdrav.ru/schema/127> (дата обращения 10.09.2020). [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hemophilia. [Electronic resource]: <https://cr.rosminzdrav.ru/schema/127> (appeal date 10.09.2020). (In Russ.)].
- Kenet G., Chan A.K.C., Soucie J.M., Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):168–75. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02316.x.
- Kulkarni R., Soucie J.M., Lusher J., Presley R., Shapiro A., Gill J., Manco-Johnson M., Koerper M., Mathew P., Abshire T., Dimichele D., Hoots K., Janco R., Nugent D., Geraghty S., Evatt B.; the Haemophilia Treatment Center Network Investigators. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009;15(6):1281–90. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02074.x.
- Stieltjes N., Calvez T., Demiguel V., Torchet M.F., Briquel M.E., Fressinaud E., Claeysens S., Coatmelec B., Chambost H.; The French ICH Study Group. Intracranial haemorrhage in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11:452–8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01090.x.
- Nuss R., Soucie J.M., Evatt B.; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001;68(1):37–42. doi: 10.1002/ajh.1146.
- Kerr C.B. Intracranial haemorrhage in haemophilia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27(2):166–73. doi: 10.1136/jnnp.27.2.166.
- Kulkarni R., Presley R.J., Lusher J.M., Shapiro A.D., Gill J.C., Manco-Johnson M., Koerper M.A., Abshire T.C., DiMichele D., Hoots W.K., Mathew P., Nugent D.J., Geraghty S., Evatt B.L., Soucie J.M. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017;23:207–14. doi: 10.1111/hae.13081.
- Andersson N.G., Auerswald G., Barnes C., Carcao M., Dunn A.L., Fijnvandraat K., Hoffmann M., Kavakli K., Kenet G., Kobelt R., Kurnik K., Liesner R., Mäkipernä A., Manco-Johnson M.J., Mancuso M.E., Molinari A.C., Nolan B., Garrido R.P., Petrini P., Platokouki H.E., Shapiro A.D., Wu R., Ljung R. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017;179:298–307. doi: 10.1111/bjh.14844.
- Patiroglu T., Ozdemir M.A., Unal E., Torun Y.A., Coskun A., Menku A., Mutlu F.T., Karakucuk M. Intracranial haemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27:1963–6. doi: 10.1007/s00381-011-1519-5.
- Roshni K., Soucie J.M. Pediatric hemophilia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(7):737–44. doi: 10.1055/s-0031-1297164.
- van Dijk K., van der Bom J.G., Bax K.N., van der Zee D.C., van den Berg M.H. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica* 2004;89(2):189–94. doi: 10.3324/haemat.2004.89.2.189.
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jares R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Efficacy of prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
- Uchida N., Sambe T., Yoneyama K., Fukazawa N., Kawanishi T., Kobayashi S., Shima M. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127(13):1633–41. doi: 10.1182/blood-2015-06-650226.
- Shima M., Hanabusa H., Taki M., Matsushita T., Sato T., Fukutake K., Fukazawa N., Yoneyama K., Yoshida H., Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2044–53. doi: 10.1056/NEJMoa1511769.
- Kitazawa T., Igawa T., Sampei Z., Muto A., Kojima T., Soeda T., Yoshihashi K., Okuyama-Nishida Y., Saito H., Tsunoda H., Suzuki T., Adachi H., Miyazaki T., Ishii S., Kamata-Sakurai M., Iida T., Harada A., Esaki K., Funaki M., Moriyama C., Tanaka E., Kikuchi Y., Wakabayashi T., Wada M., Goto M., Toyoda T., Ueyama A., Suzuki S., Haraya K., Tachibana T., Kawabe Y., Shima M., Yoshioka A., Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18(10):1570–4. doi: 10.1038/nm.2942.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс]: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (дата обращения 10.09.2020). [Instructions for medical use of the drug Efficizumab. [Electronic resource]: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (appeal date 10.09.2020). (In Russ.)].
- Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jares R., Wang M., Uguen M., Doral M.Y., Wright L.Y., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134(24):2127–38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggl M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Bujan W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jares R. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
- Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., Key N.S., Portron A., Schmitt C., Podolak-Dawidziak M., Bienz N.S., Hermans C., Campinha-Bacote A., Kiialainen A., Peerlinck K., Levy G.G., Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e295–305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
- A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Efficizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors (HAVEN 7). [Electronic resource]: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431726?term=emicizumab&draw=2&rank=6> (appeal date 10.09.2020).
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carca M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Lewis S.Z., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.



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

ОГРН 1107799012837, ИНН 7718001317, КПП 771801001

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

Телефон: +7-964-584-62-41

Электронный адрес: info@nodgo.org

Резолюция Совета экспертов «Лекарственное обеспечение системной терапии инфантильных гемангиом в Российской Федерации. Задачи, пути решения» с участием главных внештатных детских специалистов Минздрава России, ведущих научных ассоциаций в области терапии инфантильных гемангиом и специалистов ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России

На заседании круглого стола, посвященного вопросам лекарственного обеспечения системной терапии инфантильных гемангиом (ИГ) в Российской Федерации, который прошел 1 июня 2021 года, в составе президиума присутствовали:

- Александр Григорьевич Румянцев — академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России (Москва);
- Юрий Александрович Поляев — академик РАЕН, академик РАМТН, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
- Светлана Рафаэлевна Варфоломеева — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
- Игорь Александрович Ковалев — д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России»;
- Сергей Кенсариневич Зырянов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы;
- Александр Владимирович Зуев — начальник отдела методического обеспечения способов оплаты медицинской помощи ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва);
- Кирилл Игоревич Киргизов — к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь НОДГО;
- Инна Игоревна Трунина — д.м.н., заведующая отделением кардиологии ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. З.А. Башилевой Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист кардиолог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Секретарь круглого стола:

Гарик Барисович Сагоян — врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Цель Совета экспертов — определить имеющиеся возможности терапии ИГ в России и способы повышения лекарственного обеспечения населения с учетом формирования клинически обоснованного и финансово сбалансированного подхода в рамках системы здравоохранения страны.

Первым в рамках круглого стола прозвучал доклад д.м.н. Труниной Инны Игоревны об основных методах и подходах в лечении ИГ на территории Российской Федерации с обзором международного опыта и клинических рекомендаций. ИГ — доброкачественные сосудистые образования младенческого и раннего детского возраста, обладающие уникальными клиническими и гистопатологическими характеристиками, которые отличают их от других сосудистых аномалий. В проведенных исследованиях выяснилось, что около 4,5 % всех новорожденных рождаются с ИГ и только 12 % из них нуждаются в системной терапии [1, 2, 7]. Основными факторами риска развития ИГ являются: низкий вес при рождении (до 30 % младенцев < 1,5 кг); недоношенность (каждые 500 г уменьшения веса при рождении увеличивают риск ИГ на 40 %); европеоидная раса; преждевременные роды (на сроках 25–29 недель); многоплодная беременность; предлежание плаценты; преэклампсия; семейный анамнез ИГ; поздние роды. Соотношение заболеваемости между девочками и мальчиками составляет 3:1 [1, 7]. Отсутствие своевременно назначенного лечения может приводить к жизнеугрожающим осложнениям заболевания, среди которых изъязвления составляют 10–20 %; поражение век, глазницы (амблиопия в 40–60 % случаев); стеноз дыхательных путей (около 70 % подвязочных гемангиом приводят к данному состоянию). Одним из значимых осложнений ИГ является психологическое влияние на детей и родителей [2–6].

В настоящее время в России применяются разные методы терапии ИГ, наиболее частыми являются консервативный и хирургический. К консервативной терапии относят местное (аппликации) и системное лечение неселективными бета-блокаторами и глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды назначают только при наличии противопоказаний или отсутствии адекватного ответа на пероральный бета-блокатор. При этом применение глюкокортикоидов сопровождается серьезными нежелательными эффектами. Местное лечение неселективным бета-блокатором (МНН: тимолол) используется только для поверхностных небольших ИГ [7–9]. Для системного лечения ИГ наиболее предпочтительной является терапия неселективным бета-блокатором (МНН: пропранолол). К таким результатам пришли исследования сравнительной эффективности различных методов лечения ИГ. В модели с фиксированным эффектом в 96 % случаев была достигнута эффективность [10]. На территории Российской Федерации единственным неселективным бета-блокатором с зарегистрированным показанием к системной терапии ИГ является Гемангиол® (пероральный раствор пропранолола) [13]. В проведенных исследованиях была проде-

монстрирована эффективность перорального раствора пропранолола: в 60,4 % была достигнута полная или почти полная регрессия по сравнению с плацебо — 3,6 %. У 88 % пациентов отмечались улучшения уже на 5-й неделе, которые сохранялись весь период лечения [11]. После диагностики и верификации диагноза, подбора терапевтической дозировки в круглосуточном стационаре необходимо продолжение терапии на протяжении не менее 6 мес в амбулаторных условиях, с коррекцией дозировки по мере набора ребенком веса. Для обеспечения продолжения терапии в амбулаторных условиях оптимальным решением является включение препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Процесс и этапы включения препаратов в перечень ЖНВЛП осветил в своем докладе д.м.н. Зырянов Сергей Кенсаринович. Один из важнейших эффективных инструментов принятия решений — это оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) на различных уровнях (межгосударственный; национальный; региональный; госпитальный). Регулирование ОТЗ в Российской Федерации определяется Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Постановлением Правительства № 871 от 28.08.2014 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения» в последних редакциях. Согласно постановлению Правительства проводится комплексная оценка препарата несколькими экспертными организациями с последующей подготовкой научно-обоснованных рекомендаций главным внештатным специалистом. Оценка клинической эффективности и экономических последствий, таких как сравнение прямых затрат и оценка влияния на бюджет, является ключевым параметром в ОТЗ. Как было продемонстрировано в предыдущем докладе, клиническая эффективность не вызывает сомнений, на высоком уровне. В проведенном фармакоэкономическом исследовании оценивали целесообразность применения лекарственного препарата пропранолол, раствор для приема внутрь, при лечении пролиферирующей ИГ, требующей системной терапии. В качестве сравнения с пероральным раствором пропранолола был выбран единственный, отвечающий требованиям Постановления Правительства № 871 от 28.08.2014 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения» компаратор как медицинская технология — хирургическое лечение. По данным исследования, применение пропранолола для приема внутрь при лечении пролиферирующих ИГ позволяет снизить прямые затраты на 1 пациента до 32 %, или на 56 486 руб. Анализ влияния на бюджет демонстрирует снижение нагрузки на бюджет программы государственных гарантий на 31,7 %, что может достигать до 1 562 млн руб. за 3 года [12].

Данные фармакоэкономические показатели позволяют говорить о целесообразности включения препарата Гемангиол® в перечень ЖНВЛП.

Следующий доклад, сделанный Зуевым Александром Владимировичем, был посвящен способам оплаты медицинской помощи, в том числе с применением клинико-статистических групп (КСГ). ИГ в КСГ классифицируются по коду МКБ-10 D18.0 «Гемангиомы, любой локализации». Данному коду D18.0 в расшифровке круглосуточного стационара соответствуют 2 кода КСГ для терапии гемангиом во взрослом и детском возрасте. Терапия ИГ с учетом дополнительного классификационного критерия по возрасту относится к КСГ st07.001 «Врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы, дети» по профилю «Детская кардиология». В отношении указанного профиля методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи, утвержденные совместным письмом от 30.12.2020 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-20691 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-04/11-51, определяют следующее положение: «Все КСГ распределены по профилям медицинской помощи, при этом часть диагнозов, устанавливаемых при различных заболеваниях, хирургических операций и других медицинских технологий могут использоваться в смежных профилях, а часть являются универсальными для применения их в нескольких профилях. При оплате медицинской помощи в подобных случаях отнесение КСГ к конкретной КПП не учитывается». В дневном стационаре по МКБ-10 определен КСГ ds29.004 по профилю «Травматология» с наименованием КСГ «Заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы, болезни мягких тканей». Для терапии ИГ с учетом классификационного критерия по возрасту, для выполнения хирургического лечения, а также проведения консервативной терапии в условиях отделений хирургического профиля целесообразно дополнительно отнести код МКБ-10 D18.0 «Гемангиомы, любой локализации» st10.001 «Детская хирургия, уровень 1» по профилю «Детская хирургия».

Во время заседания специалисты также обсудили актуальные вопросы создания единых клинических рекомендаций, над которыми в настоящее время работают специалисты всех вышеназванных профессиональных медицинских ассоциаций (подходы к ранней диагностике и современному лечению ИГ, методы стратификации риска и выявления потенциально опасных ИГ; значение визуализационных обследований для диагностики ИГ, решение вопроса о целесообразности лечения и оценке эффективности проводимой терапии).

Положения Резолюции:

1. ИГ — актуальная междисциплинарная нозология, требующая участия специалистов из разных областей (детские хирурги, детские онкологи, детские кардиологи, детские челюстно-лицевые хирурги). Без правильно выбранной тактики лечения ИГ может приводить к инвалидизации и/или жизнеугрожающим осложнениям.
2. Системная терапия пероральным раствором пропранолола, начатая своевременно, в большинстве случаев приводит к полной или частичной регрессии ИГ.
3. По результатам проведенного фармакоэкономического исследования применение перорального раствора пропранолола при лечении пролиферирующих ИГ позволяет снизить прямые затраты на 1 пациента до 32 %. Анализ влияния на бюджет демонстрирует снижение нагрузки на бюджет программы государственных гарантий на 31,7 %.
4. Для лекарственного обеспечения всех пациентов, нуждающихся в системной терапии ИГ, целесообразно включить пероральный раствор пропранолола 120 мл во флаконе, 1 мл раствора содержит: 3,75 мг пропранолола (торговое наименование Гемангиол®) в перечень ЖНВЛП.
5. В соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи, все КСГ распределены по профилям медицинской помощи, при этом часть диагнозов, устанавливаемых при различных заболеваниях, могут использоваться в смежных профилях, а часть являются универсальными для их применения в нескольких профилях. При оплате медицинской помощи в подобных случаях отнесение КСГ к конкретному профилю не учитывается. В настоящий момент терапия ИГ относится к профилю «Детская кардиология». Профиль не является определяющим для госпитализации в конкретное отделение медицинской организации. Госпитализация и оплата терапии производятся независимо от терапевтического профиля, к которому отнесена данная патология.
6. Необходимо продолжить работу над созданием единых клинических рекомендаций по лечению ИГ у детей в России.
7. Сформировать КСГ, которая позволит унифицировать методы оплаты, тарифы на оказание медицинской помощи в разных регионах и позволит покрыть стоимость перорального раствора пропранолола на всей территории России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Тимофеева М.Ю., Репина Э.А., Кисленко О.А. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2012;91(6):60–4. [Kotlukova N.P., Roginsky V.V., Timofeeva M.Yu., Repina E.A., Kislenko O.A. A new look at the treatment of infantile hemangiomas (vascular hyperplasia). *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2012;91(6):60–4. (In Russ.)].
2. 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 haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170(4):907–13. doi: 10.1111/bjd.12804.
3. Enjolras O., Riche M.C., Merland J.J., Escande J.P. Management of alarming hemangiomas in infancy: review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85(4):491–8. PMID: 2097998.
4. Ezekowitz R.A., Mulliken J.B., Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326(22):1456–63. doi: 10.1056/NEJM199205283262203.
5. Ohlms L.A., Jones D.T., McGill T.J., Healy G.B. Interferon alfa-2a therapy for airway hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103(1):1–8. doi: 10.1177/000348949410300101.
6. MacArthur C.J., Senders C.W., Katz J. The use of interferon alfa-2a for life-threatening hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(6):690–3. doi: 10.1001/archotol.1995.01890060088018.
7. 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.
8. 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.
9. Проект клинических рекомендаций «Гемангиома младенческая», разработанный Российской ассоциацией детских хирургов в 2020 г. [Электронный ресурс]: <https://www.radh.ru/index.php/new/radkh> (дата обращения: 12.10.2020). [Draft clinical guidelines “Infant hemangioma”, developed by the Russian Association of Pediatric Surgeons in 2020. [Electronic resource]: <https://www.radh.ru/index.php/new/radkh> (appeal date: 12.10.2020). (In Russ.)].
10. Liu X., Qu X., Zheng J., Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0138100. doi: 10.1371/journal.pone.0138100.
11. 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., Friedlander S.F., Powell J., Danuta Perak 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.
12. Дьяков И.Н., Варфоломеева С.Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата Гемангиол (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020;13(4):356–65. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.073. [Dyakov I.N., Varfolomeeva S.R. Pharmacoeconomic feasibility of using the drug Hemangioli (propranolol, oral solution) in the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics* 2020;13(4):356–65. (In Russ.)].
13. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: <https://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 26.05.2021). State Register of Medicines [Electronic resource]: <https://www.grls.rosminzdrav.ru> (appeal date: 26.05.2021). (In Russ.)].

Александр Григорьевич Румянцев

академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России (Москва)

Юрий Александрович Поляев

академик РАЕН, академик РАМТН, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ ФГАУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева

д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Игорь Александрович Ковалев

д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельгичева ФГАУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России»

Сергей Кенсаринович Зырянов

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы

Кирилл Игоревич Киргизов

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

Инна Игоревна Трунина

д.м.н., заведующая отделением кардиологии ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы» профессор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Секретарь круглого стола:

Гарик Барисович Сагоян

врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

К 30-летию первой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у ребенка в России

17 декабря 1991 г. в Ленинграде была выполнена первая в СССР успешная аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) у ребенка с острым лейкозом — уникальное событие в области лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей в нашей стране (рис. 1).



Рис. 1. Профессор Б.В. Афанасьев, профессор Л.С. Зубаровская и гематолог К.О. Сицкая с первым пациентом после успешно проведенной аллогенной ТКМ, 1999 г.

Fig. 1. Professor B.V. Afanasyev, Professor L.S. Zubarovskaya and Hematologist K.O. Sitskaya with the first patient after a successful allogeneic bone marrow transplantation, 1999

В начале 1990-х годов в Москве, Ленинграде и других городах страны специализированные отделения детской гематологии и онкологии, опираясь на общемировой опыт, начали использование современных протоколов химиотерапии. В эти же годы в СССР реализуются попытки применения ТКМ у взрослых пациентов от родственного донора. Именно это направление в гематологии и онкологии было ведущим в сфере научных и клинических интересов профессора Бориса Владимировича Афанасьева (рис. 2).



Рис. 2. Профессор Б.В. Афанасьев

Fig. 2. Professor B.V. Afanasyev

В 1987 г. в Ленинграде было открыто первое отделение ТКМ в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, сотрудники которого на базе городской больницы № 31 им. Я.М. Свердлова под руководством профессора Б.В. Афанасьева в 1991 г. выполнили первую в СССР успешную аллогенную ТКМ у ребенка, зарегистрированную в Европейской группе по трансплантации крови и костного мозга (European group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Коллектив специалистов, созданный профессором Б.В. Афанасьевым, в последующем стал командой, известной как CIC 725 EBMT. Успешность развития этого направления в Санкт-Петербурге неразрывно связана с неоценимой помощью ведущих специалистов из Европы и США, в первую очередь директора Центра ТКМ Гамбургского Университета профессора А. Цандера, а также профессоров Т. Бюхнера, Г.-Й. Кольба, Д. Хёльтцера (Германия), Р. Гейла (США), Г. Вагемакера (Нидерланды) и др.

Развитие этого направления требовало более глубокой организационной работы для расширения спектра оказания высокотехнологичной медицинской помощи методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей и взрослых, что стало возможным только в условиях ее продолжения в Alma Mater профессора Б.В. Афанасьева — Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) (в то время его ректором был академик РАН, профессор Н.А. Яицкий), где в 1997 г. был создан Центр гематологии.

В 2000 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова открыта первая в России Университетская клиника ТКМ. С этого момента в стране была начата программа по широкому внедрению аллогенной ТКМ от неродственного донора у детей и взрослых, сделаны первые шаги по созданию единой, объединенной базы данных (регистра) неродственных доноров костного мозга. В 2007 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова открыт Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой), построенный по инициативе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и «Горбачёв Фонда» (президент Фонда — Нобелевский лауреат М.С. Горбачёв), при финансовой поддержке «Национального резервного банка». Инициатором создания Института и первым его директором был профессор Б.В. Афанасьев. Под его руководством Институт стал крупнейшим центром в России и Европе по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи детям, подросткам и взрослым с различными вариантами лейкозов, депрессиями кроветворения, солидными опухолями, включая опухоли центральной нервной системы у детей, наследственные заболевания, мето-

дом ТКМ. За годы работы выполнено более 4500 ТГСК у детей и взрослых.

При анализе развития аллогенной ТГСК у детей в Санкт-Петербурге можно выделить нижеследующие направления (рис. 3).

17.12.1991 — первая успешная аллогенная ТГСК от родственного совместимого донора у ребенка с острым лейкозом в СССР.

14.07.1992 — первая аллогенная ТГСК от родственного совместимого донора у ребенка с миелодиспластическим синдромом (МДС).

11.03.1993 — первая аллогенная ТГСК от родственного совместимого донора у ребенка с апластической анемией (АА).

23.04.1993 — первая аллогенная ТГСК от родственного совместимого донора у ребенка с солидным злокачественным образованием.

15.02.2001 — первая аллогенная ТГСК от неродственного совместимого донора у ребенка с острым лейкозом.

30.08.2001 — первая аллогенная ТГСК от родственного частично совместимого (гаплоидентичного) донора у ребенка.

28.01.2003 — первая аллогенная ТГСК у ребенка с острым лейкозом с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью доз.

05.05.2005 — первая аллогенная ТГСК у ребенка с врожденным иммунодефицитом.

29.11.2005 — первая аллогенная ТГСК от неродственного донора у ребенка с МДС.

09.04.2008 — первая аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора у ребенка с нейробластомой.

29.12.2008 — первая аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора у ребенка с АА.

11.06.2008 — впервые при гаплоидентичной трансплантации у ребенка использован неманипулированный трансплантат.

29.07.2010 — впервые для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей использована

риск-адаптированная стратегия на основе посттрансплантационного циклофосфида.

20.04.2016 — впервые в мире ребенку с синдромом Швахмана–Даймонда выполнена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора после предшествующей предимплантационной диагностики.

Каждый год в клинике Института у детей выполняют до 190 трансплантаций всех видов — аутологичных, родственных и неродственных аллогенных от доноров с разной степенью совместимости (полностью, частично совместимых, гаплоидентичных). Используются различные источники гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, периферическая кровь). В клинике внедрены режимы кондиционирования различной интенсивности — миелоаблативные, сниженной токсичности и интенсивности, немиелоаблативные. Проводятся программы лечения пациентов с рецидивами заболеваний и первичной резистентностью к химиотерапии с применением таргетных препаратов, иммунотерапии. Как результат реализации программы по аллогенной ТГСК, в 2013 г. в НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова была разработана, внедрена и используется автоматизированная информационная система поиска доноров (Bone Marrow Donor Search), позволяющая успешно подбирать и активировать российских доноров как для детей, так и для взрослых пациентов Института и других клиник страны, специализирующихся в области трансплантации.

НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой интегрирован в работу международного специализированного сообщества, является членом EBMT, Национальной программы доноров США (Marrow National Donor Program). На 44-м Конгрессе EBMT, который состоялся 18–21 марта 2018 г. в Португалии (Лиссабон) профессор Б.В. Афанасьев был награжден «Премией за выдающиеся клинические достижения» за неоценимый вклад в развитие ТГСК в России (рис. 4).

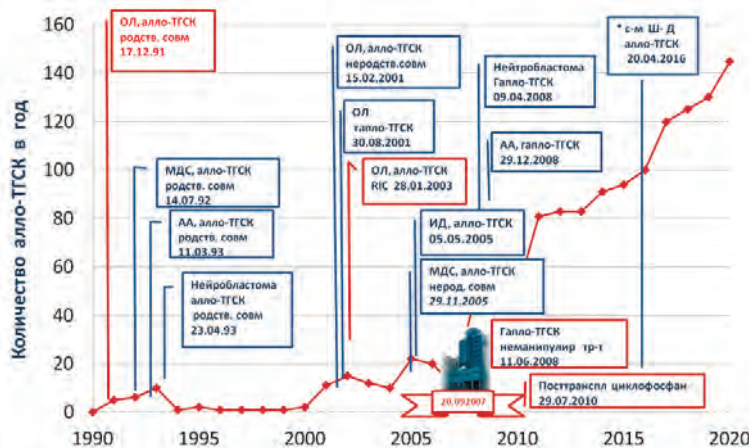


Рис. 3. Исторические вехи развития аллогенной ТГСК у детей в Санкт-Петербурге

Fig. 3. Historical milestones in the development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children in St. Petersburg



Рис. 4. Церемония награждения EBMT: а – слева направо: президент EBMT профессор М. Мохти, профессор Б.В. Афанасьев, президент Конгресса профессор М. Абекаси; б – письмо о присуждении премии

Fig. 4. EBMT award ceremony: а – from left to right: EBMT President Professor M. Mohty, Professor B.V. Afanasyev, President of the Congress Professor M. Abekasis; б – award letter



За прошедшие 30 лет со времени первой успешной аллогенной ТГСК у ребенка в нашей стране в области детской гематологии, онкологии и ТГСК было сделано много. Накопленный в Институте опыт, достигнутые успехи, тесное сотрудничество с крупнейшими московскими (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и многими региональными клиниками России, а также с зарубежными коллегами, позволяют надеяться на новые открытия и достижения, повышение эффективности лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Заместитель директора по педиатрии
НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, к.м.н. И.В. Маркова
Декан педиатрического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
профессор Е.В. Семенова

Памяти Валерия Григорьевича Савченко

Мировая медицинская наука понесла невосполнимую утрату. 25 июля 2021 г. на 70-м году жизни не стало генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Валерия Григорьевича Савченко.

Валерий Григорьевич Савченко родился 8 января 1952 г. в Карнауховке Украинской ССР. В 1975 г. окончил ММИ им. И.М. Сеченова, затем ординатуру и аспирантуру на кафедре гематологии Центрального института усовершенствования врачей, работал на кафедре ассистентом. С 1988 г. Валерий Григорьевич руководил отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра. С 1992 г. — председатель Научно-исследовательской группы гематологических центров России. В 1993 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Современная стратегия терапии острых лейкозов», а в 1996 г. получил ученое звание профессора.

Работе в Гематологическом научном центре В.Г. Савченко посвятил 33 года. Под его руководством в России стали выполнять трансплантации костного мозга. Позднее эта клиника стала объединяющим и координирующим центром проведения первых многоцентровых общероссийских исследований в области гематологии. Валерий Григорьевич разработал алгоритмы диагностики и протоколы



лечения заболеваний системы крови, программы неродственной трансплантации костного мозга, профилактики и терапии осложнений, которые могут возникать после трансплантации костного мозга. Под руководством В.Г. Савченко была создана уникальная для страны врачебная школа терапии и фундаментальных исследований лейкозов и лимфом. Проводимые в ее рамках клинические исследования стали основой для создания научно-исследовательской группы из более 40 гематологических центров России.

В 2004 г. В.Г. Савченко избрали членом-корреспондентом РАМН. С 2006 г. он работал директором Научно-исследовательского института трансплантации костного мозга и молекулярной гематологии Гематологического научного центра. В 2010 г. стал председателем Национального гематологического общества. В 2011 г. был назначен директором Гематологического научного центра, в этом же году избран действительным членом (академиком) РАМН. С 2017 г. он был главным внештатным специалистом гематологом Минздрава России. Валерий Григорьевич является автором более 1450 научных публикаций на русском и других языках. Под его руководством защищено 30 кандидатских и 14 докторских диссертаций. Ему принадлежит 14 авторских свидетельств об изобретении.

НОДГО и все детские онкологи-гематологи России выражают глубокие соболезнования родным, близким, ученикам и всем, кто знал В.Г. Савченко.

Фаина Захарова стала лауреатом Государственной премии в области благотворительной деятельности

9 июня 2021 г. были объявлены имена лауреатов Государственной премии Российской Федерации за 2020 г. за выдающиеся достижения в области правозащитной и благотворительной деятельности. Одним из них стала президент благотворительного фонда спасения тяжелобольных детей «Линия жизни» Фаина Яковлевна Захарова.

Фаина Захарова — член Общественного совета при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, Координационного совета при Министерстве экономического развития, Национальной Ассоциации детских реабилитологов, входит в Общественный

совет Научно-практического центра детской психоневрологии, соучредитель Ассоциации фандрайзеров России, член российско-итальянского комитета «Этическое предпринимательство», автор многочисленных стратегий развития благотворительных организаций и фандрайзинговых программ.

1 июня, в День защиты детей фонду «Линия жизни» исполнилось 17 лет, за это время организация адресно помогла 11 789 российским детям и еще 6477 маленьких пациентов получили высокотехнологичную помощь благодаря самому современному оборудованию, приобретенному Фондом.

Конференция «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки в практическом здравоохранении»

8–9 июля 2021 г. в Казани в гибридном формате состоялась конференция с международным участием «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки в практическом здравоохранении», посвященная 75-летию онкологической службы Республики Татарстан. В рамках конференции состоялась и сессия по детской онкологии-гематологии, на которой выступили специалисты из НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой и Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический). Доклады были посвящены вопросам лечения солидных злокачественных новообразований у детей, лейкозов и лимфом, а также технологиям сопроводительной терапии.

Круглый стол «Дети и COVID-19: «маски» инфекции»

22 июля 2021 г. ведущие специалисты НМИЦ здоровья детей и НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в рамках круглого стола обсудили актуальные вопросы COVID-19 у детей: какие «маски» инфекции могут встречаться? Были обсуждены аспекты дифференциальной диагностики COVID-19 с ревматологическими и онкологическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями и другими недугами.

На конкретных примерах в рамках круглого стола были показаны особенности диагностики и то, как под «маской» COVID-19 можно не заметить то или иное состояние, и наоборот — когда последствия COVID-19 протекают как онкологические, ревматологические и другие заболевания. Особое место заняло обсуждение особенностей интенсивной терапии у пациентов как в рамках COVID-19, так и по окончании лечения.

VIII общероссийская конференция «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»

4–7 сентября 2021 г. в Сочи в гибридном формате состоялась VIII общероссийская конференция «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». В рамках Конференции прошла специальная сессия «Контраверсии в детской онкологии и гематологии: дети до года и старше — одно и то же?»,

на которой выступили специалисты из НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Особо стоит отметить то, что сопредседателем сессии стала заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО профессор И.Н. Захарова.

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. М.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;
 - авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.

Беззаботная жизнь под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана¹:

- при гемофилии А с ингибитором к фактору VIII и тяжелой гемофилии А без ингибитора
- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ В РЕЖИМЕ¹:

- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю • 3 мг/кг 1 раз в две недели • 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®. Торговое наименование: Гемлибра®. Международное непатентованное наименование: Эмицизумаб. Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. Показания к применению: В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с: гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII; тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII <1%) без ингибиторов фактора VIII. Противопоказания: Гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). С осторожностью: Нарушение функции почек и печени тяжелой степени. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Профилактику фактором VIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра®. Рекомендуемый режим дозирования: Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем препарат вводят в поддерживающей дозе: 1,5 мг/кг один раз в неделю, или 3 мг/кг один раз в две недели, или 6 мг/кг один раз в четыре недели. Поддерживающую дозу следует выбирать на основании предпочтений врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения приверженности выбранному режиму терапии. Побочное действие: очень частые (≥10%): головная боль, артралгия, реакции в месте введения; частые (≥1% и <10%): диарея, миалгия, пирексия; нечастые (≥0,1% и <1%): тромбоз кавернозного синуса, тромботическая микроангиопатия, тромбоз поверхностных вен, некроз кожи. Наиболее серьезные и неблагоприятные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра®, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбоз поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Реакции в месте введения: В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), боль в месте введения (4%) и зуд в месте введения (3%). Особые указания: Тромботическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и аКПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов

шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®»). Тромбозомболия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК). В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромботических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены аКПК. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и аКПК, следует наблюдать на предмет развития тромбозомболии. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромботическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромботического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия. Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®. Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Препарат Гемлибра® повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра®. Длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применения аКПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показано применение аКПК, начальная доза аКПК не должна превышать 50 Ед/кг. Если кровотечение не удастся остановить с помощью начальной дозы аКПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы аКПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а общая доза аКПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии аКПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбозомболии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®. Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия как минимум в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра®. Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу: 107031, Россия, г. Москва, Трудовая площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. Регистрационное удостоверение: ЛП-005110. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Гемлибра® от 02.06.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®, РУ ЛП-005110-11. 02.06.2020.

Пациент с фебрильной нейтропенией
и риском системной грибковой инфекции?

Амбизом®
Амфотерицин В липосомальный 50мг

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 Aspergillus: 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, кокцидиомикоз, 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 каплею 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, кокцидиомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, а также в некоторых случаях американского лейшманиоза кожи и слизистых, лечение обычно начинают с суточной дозы из расчета 1,0 мг/кг массы тела, которую, при необходимости, постепенно повышают до 3,0 мг/кг. Стандартная поддерживающая доза препарата Амбизом® составляет 1,0–3,0 г в течение 3–4 недель. Мукоромикоз. Начинают терапию с дозы 5 мг/кг ежедневно. Продолжительность лечения определяется индивидуально. Эмпирическую терапию у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата, следует начинать с дозы препарата Амбизом® 1,0 мг/кг/сутки; при необходимости доза препарата может быть повышена до 3,0 мг/кг/сутки. Для лечения висцерального лейшманиоза применяется доза 1,0–1,5 мг/кг/сутки в течение 21 дня. **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 нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы на фоне применения препарата Амбизом®: очень часто (≥ 1/10) – гипокалиемия, тошнота, рвота, диарея, гипертермия. Описание отдельных нежелательных реакций. Реакции, связанные с инфузией препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями, ожидаемыми во время введения препарата Амбизом®, являются мигрень и озноб/дрожь. Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей. У большинства пациентов, получающих внутривенно обычную форму амфотерицина В, отмечалось нефротоксическое действие препарата различной степени выраженности. Нефротоксическое действие препарата Амбизом® (увеличение концентрации креатинина сыворотки более чем в 2,0 раза относительно исходного показателя) зарегистрировано примерно в 2 раза реже, чем на фоне применения обычной формы амфотерицина В или липидного комплекса амфотерицина В. Влияние на результаты исследования концентрации фосфора. Доказано, что препарат Амбизом® не оказывает влияния на концентрацию фосфора в сыворотке крови при анализе образцов пациентов, получающих препарат Амбизом®, с использованием количественного анализа PHOSm (например, используемого в анализаторах 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 нефротоксичными средствами (например, циклоспорином, аминогликозидами и пентамидином) может повысить риск проявления лекарственной нефротоксичности у некоторых пациентов. Глюкокортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) и диуретики: одновременное применение кортикостероидов, АКТГ и диуретиков (петлевых и тиазидных) может усиливать выраженность гипокалиемии. Гликозиды наперстянки: индуцированная препаратом Амбизом® гипокалиемия может усилить токсичность наперстянки. Микрорексанта: индуцированная препаратом Амбизом® гипокалиемия может усиливать куреподобный эффект микрорексанта (например, тубокурарина). Противогрибковые средства: одновременное применение с флуцитозином может повышать токсичность флуцитозина путем возможного усиления его захвата клетками и (или) нарушения его экскреции почками. Противоопухолевые средства: одновременное применение противоопухолевых средств может повышать риск проявления нефротоксичности, развития бронхоспазма и артериальной гипотензии. Переливания лейкоцитарной массы: случаи проявления острой легочной токсичности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксиолакта), 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 проявлении нефротоксичности. Нарушения со стороны дыхательной системы. Случаи проявления острой легочной недостаточности были описаны у пациентов, получавших амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксиолакта), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. Пациенты с сахарным диабетом. Необходимо иметь в виду, что каждый флакон препарата Амбизом® содержит приблизительно 900 мг сахара. Пациенты, которым требуется проведение процедур гемодиализа. Изменение дозы препарата Амбизом® не требуется, тем не менее, во время процедуры следует избегать его введения. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.** Некоторые из нежелательных эффектов препарата Амбизом® могут оказывать влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий, 50 мг, 50 мг действующего вещества во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминийевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышкой типа «flip-off». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пакете картонной. При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»: 50 мг действующего вещества во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминийевыми колпачками, с отрывающейся пластиковой крышкой типа «flip-off». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пакете 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, Abingdon, Cambridge, CB21 6GT, UK ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Выпускающий контроль качества: Гилеад Сайенсиз Ахеланд ЮСИ, Ирландия/Gilead Sciences Ireland UC, Ireland IDA Business and Technology Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Ireland При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»: Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 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: drugsafety.russia@gilead.com При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»: ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru

Данный материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

GILEAD
Creating Possible

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
Российская Федерация
125196 Москва, ул. Лесная, д.9, 5 эт.
телефон +7 (495) 139 95 00
email drugsafety.russia@gilead.com
RU-AMB-001-04-2021