

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

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

Том 8
Vol. 8
№ 4
2021
Издается с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Новости нашего сообщества
News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

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**

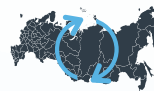
ПО ВСЕЙ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ



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, 1-3 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. № 4. 1—116.

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 8
№ 4
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, ведущий научный сотрудник института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Валиев Тимур Темиразович, 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 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Жарков Павел Александрович, д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела исследования гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, 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 Института 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, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» 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)

Родригез-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. № 4. 1—116.

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

Vol. 8
№
2021

4

EDITORIAL BOARD

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

Belogurova Margarita B., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of 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, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health 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)

Zharkov Pavel A., Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Department of Hemostasis Research of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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 Institute 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, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 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



Pierre Fabre

* Для инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии. ** Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол®.

1. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475

Торговое название: Гемангиол®. МНН: пропранолол. Показания: пролиферирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии. Способ применения: внутрь. Противопоказания: возраст ребенка менее 5 недель на день начала лечения; дети на грудном вскармливании, если мать принимает ЛП, противопоказанные для совместного применения с пропранололом; гиперчувствительность к компонентам ЛП; бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе; АВ блокада II-III степени; синдром слабости СУ; урежение ЧСС и снижение АД; кардиогенный шок; неконтролируемая СН; стенокардия Принцметала; нарушения периферического артериального кровообращения; предрасположенность к гипогликемии; феохромоцитоме. Побочное действие, с осторожностью: см. инструкцию по применению. По рецепту. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению. РУ: ЛП-003301. Для подробной информации обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com. Для специалистов здравоохранения. 1-PFM-HEM-NOV-2021.

Жизнь пациентов многогранна, и это делает их такими, какие они есть

АДЕНОВЕЙТ® (руриоктоког альфа пэгол с пролонгированным периодом полувыведения) теперь доступен в РФ¹

- Более длительный период полувыведения **(в 1,4–1,5 раз дольше)***,^{2,3,4};
- Снижение годовой медианы кровотечений гемартрозов и спонтанных кровотечений до **0**^{4,5};
- Подтвержденная безопасность — частота образования ингибиторных антител к FVIII равна **0**^{4,5,6};
- Разрешение всех суставов-мишеней у **87%** пациентов на профилактической терапии в долгосрочном периоде⁶;
- Нормализация состояния суставов-мишеней у **97%** с 3-мя и более суставами-мишенями⁶.



АДЕНОВЕЙТ®
Регистрационный номер: ЛП-007238. **МНН:** Руриоктоког альфа пэгол. **Фармакотерапевтическая группа:** гемостатическое средство.
Фармакологические свойства: Препарат АДЕНОВЕЙТ® — пегилированная форма рекомбинантного антигемофильного фактора (октоког альфа), временно заменяет отсутствующий фактор VIII, необходимый для эффективного гемостаза у пациентов с врожденной гемофилией А. Препарат АДЕНОВЕЙТ® обладает более длительным периодом полувыведения в конечной фазе по сравнению с октокогом альфа вследствие пегилирования исходного соединения октоког альфа (препарат АДВЕЙТ®), что уменьшает связывание с клонирным рецептором физиологического фактора свертывания VIII (LRP1). **Показания к применению:** Препарат АДЕНОВЕЙТ® показан для применения у взрослых и детей, страдающих гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания VIII) и ранее получавших лечение для лечения «по требованию» и контроля эпизодов кровотечения; периоперационного ведения; профилактики для уменьшения частоты кровотечений. Препарат АДЕНОВЕЙТ® не показан для лечения болезни Виллебранда. **Противопоказания:** Известная гиперчувствительность (в том числе анафилактика) к действующему веществу, исходному веществу (октоког альфа) или к любому из вспомогательных веществ, а также к белкам мышей /хомячков. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Данные о применении препарата АДЕНОВЕЙТ® при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. **Способ применения и дозы:** Эффективность и безопасность применения препарата АДЕНОВЕЙТ® у пациентов, ранее не получавших лечение, не установлены (данные отсутствуют). Дозы и продолжительность заместительной терапии зависят от тяжести дефицита фактора VIII, локализации и выраженности кровотечения и клинического состояния пациента. В серьезных или опасных для жизни случаях кровотечений необходим тщательный мониторинг заместительной терапии. Лечение «по требованию»: необходимая доза препарата определяется по формуле: Доза (МЕ/кг) = желаемое повышение уровня VIII фактора (МЕ/дл или % от нормы) x 0,5 (МЕ/кг на МЕ/дл). **Полное описание способа применения и рекомендуемого режима дозирования в периоперационном периоде и в режиме «профилактики» см. в инструкции по медицинскому применению.** **Побочное действие:** Наиболее часто были отмечены следующие НЯ: диарея, тошнота, головная боль, головокружение, кожная сыпь; нечасто: ингибирование фактора VIII, гиперемия глаза, лекарственный дерматит, приливы жара. Перечень всех НЛР представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** О симптомах передозировки препаратом АДЕНОВЕЙТ® не сообщалось. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Исследования взаимодействия препарата АДЕНОВЕЙТ® с другими лекарственными средствами не проводились. **Особые указания:** **Гиперчувствительность:** При применении препарата АДЕНОВЕЙТ® возможно развитие реакций гиперчувствительности. **Нейтрализующие антитела:** После введения препарата АДЕНОВЕЙТ® может происходить образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII. **Сердечно-сосудистые факторы риска:** У пациентов с существующими факторами сердечно-сосудистого риска заместительная терапия фактором VIII может увеличить сердечно-сосудистый риск. **Риски, связанные с катетер-ассоциированными осложнениями:** При установлении центрального венозного катетера (ЦВК) следует учитывать риск развития таких осложнений, как инфицирование в зоне введения, бактериемия и образование тромбов в месте установки катетера. **Подробную информацию см. в инструкции.** **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** Информация о влиянии препарата АДЕНОВЕЙТ® на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствует. **Условия отпуска:** по рецепту. **Организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. тел. +7 (495) 933 55 11, факс +7 (495) 502 16 25, адрес в Интернете: www.takeda.com.ru **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.** СИП (V.1.0) от 06.09.2021 на основании ИМП от 30.07.2021.
* по сравнению с октокогом альфа.

Ссылки: 1. Государственный реестр лекарственных средств. www.grls.rosminzdrav.ru — дата обращения 01.09.2021. 2. ADYNOVI EU Summary of Product Characteristics. March 2019. 3. Ivens IA, et al. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-983. 4. Konkle BA, et al. Blood. 2015;126(9):1078-1085. 5. Mullins ES et al. Haemophilia. 2017;23(2):238-46. 6. Chowdary P, et al. Haemophilia. 2020;26(4):e168-e178.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
C-APROM/RU/ADY/0004

Дата подготовки материала: ноябрь 2021 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.takeda.com.ru

АДЕНОВЕЙТ®
Руриоктоког альфа пэгол
(Рекомбинантный фактор свертывания VIII)





В компании «Сервье» мы разрабатываем инновационные терапевтические решения, чтобы продлить жизнь пациентов.

Мы — **независимая компания** под управлением некоммерческого фонда. Этот уникальный статус позволяет нам свободно инвестировать в развитие инноваций для пациентов. Наша независимость дает возможность помогать пациентам, открыто смотреть вперед и принимать в долгосрочной перспективе самостоятельные и эффективные организационные решения, которые позволят значительно улучшить результаты лечения в будущем.

Мы инвестируем в онкологическое направление **более трети нашего бюджета** на научно-исследовательскую деятельность. Наши лекарственные препараты для терапии онкологических заболеваний доступны **более чем в 50 странах**, а портфель разработок подтверждает нашу приверженность терапии злокачественных новообразований.

Мы работаем, чтобы дать надежду пациентам с онкологическими заболеваниями во всем мире.

«СЕРВЬЕ» ОНКОЛОГИЯ — МЫ ДЕЛАЕМ ЗАВТРАШНИЙ ДЕНЬ ЛУЧШЕ

Узнайте больше на <https://servier.ru> и страницах компании в социальных сетях Facebook и ВКонтакте



СОДЕРЖАНИЕ

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>С.А. Кулева, Р.И. Хабарова</i> Диагностическая информативность дерматоскопического паттерна новообразований кожи у детей и подростков	14
<i>А.А. Малахова, С.Н. Михайлова, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков</i> Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России	20
<i>А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева</i> Роль хирургического лечения при IV стадии аденокортикального рака	31
<i>Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i> Применение блинатумаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт.	39

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Н.С. Иванов, Д.Ю. Качанов, С.С. Ларин, М.Д. Моллаев, Д.М. Коновалов, Т.В. Шаманская</i> Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы)	47
<i>О.Д. Гурьева, М.И. Савельева, Т.Т. Валиев</i> Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы)	60
<i>Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова</i> Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы	71
<i>Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев</i> Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin—Frankfurt—Munster).	81

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Д.Б. Флоринский, А.В. Пшонкин, А.В. Полетаев, Д.В. Фёдорова, Е.А. Серёгина, Е.В. Урсуненко, О.П. Толмачева, П.А. Жарков</i> Дефицит XIII фактора — там, где мы можем спасти	90
<i>Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, О.А. Малихова, В.В. Семенова, В.М. Козлова, Т.П. Казубская, Я.В. Вишневская, С.Н. Михайлова, С.Р. Варфоломеева</i> Синдром Пейтца—Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая	95

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция Совета экспертов «Роль препарата руриоктоког альфа пэгол в лечении пациентов с гемофилией А»	103
--	-----

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

О.А. Иванова, Е.В. Гончарова, М.А. Кучер Роль медицинской сестры в службе лечения боли	105
---	-----

НАША ИСТОРИЯ

Памяти Бориса Александровича Колыгина: если человек с Богом, он уже не одинок (к 85-летию со дня рождения)	109
--	-----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Школа «Современные подходы к диагностике и лечению нейробластомы»	111
VI Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей. II Школа по детской онкохирургии .	111
Первая мультицентровая встреча «Российской группы BFM»	111
III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения»	111
Научно-образовательные семинары «Дальние регионы»	112
II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021»	112
Победители премии «За верность профессии – 2021»	113

CONTENTS

FROM EDITION 12

ORIGINAL STUDIES

- S.A. Kuleva, R.I. Khabarova*
Diagnostic informativeness of the dermatoscopic pattern of skin tumors in children and adolescents 14
- A.A. Malakhova, S.N. Mikhailova, T.L. Ushakova, V.G. Polyakov*
Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma.
Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute
of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia 20
- A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva*
The role of surgical treatment in stage IV adrenocortical cancer 31
- N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*
Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization,
supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience 39

LITERATURE REVIEWS

- N.S. Ivanov, D.Yu. Kachanov, S.S. Larin, M.D. Mollaev, D.M. Konovalov, T.V. Shamanskaya*
The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review) 47
- O.D. Gurieva, M.I. Savelyeva, T.T. Valiev*
Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children
with acute lymphoblastic leukemia (literature review) 60
- Yu.V. Dinikina, M.B. Belogurova*
Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review 71
- Yu.S. Korkina, T.T. Valiev*
Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience
in BFM (Berlin—Frankfurt—Munster) protocols 81

CLINICAL CASES

- D.B. Florinsky, A.V. Pshonkin, A.V. Poletaev, D.V. Fedorova,*
E.A. Seregina, E.V. Ursulenko, O.P. Tolmacheva, P.A. Zharkov
Factor XIII deficiency — where we can save 90
- T.S. Belysheva, T.V. Nasedkina, T.T. Valiev, N.V. Matinyan, O.A. Malikhova, V.V. Semenova,*
V.M. Kozlova, T.P. Kazubskaya, Ya.V. Vishnevskaya, S.N. Mikhailova, S.R. Varfolomeeva
Peutz—Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case 95

CONTENTS

RESOLUTIONS

Resolution of the Council of Experts

“The role of the drug ruriotocog alfa pegol in the treatment of patients with hemophilia A” 103

PAGE OF THE NURSE

O.A. Ivanova, E.V. Goncharova, M.A. Kucher

The role of a nurse in the pain control service 105

OUR HISTORY

In memory of Boris Aleksandrovich Kolygin: if a person is with God, he is no longer alone

(on the occasion of his 85th birthday). 109

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

School “Modern approaches to the diagnosis and treatment of neuroblastoma” 111

VI School for the Diagnosis and Treatment of Embryonic Tumors. II School of Pediatric Oncosurgery ... 111

The first multicenter meeting of the “Russian group BFM” 111

III Durnov’s Readings “Retinoblastoma. Features of diagnosis and treatment” 111

Scientific and educational seminars on the program “Remote regions” 112

II Joint Congress of NODGO and RODO “Actual Problems and Prospects for the Development
of Pediatric Oncology and Hematology in the Russian Federation – 2021” 112

The winners of the prize “For loyalty to the profession – 2021” 113

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Завершая ушедший год 4-м номером РЖДГиО, от имени редакционной коллегии и всех членов НОДГО хотим от всего сердца поздравить с назначением на пост главного внештатного детского специалиста онколога-гематолога Минздрава России д.м.н., профессора Галину Анатольевну Новичкову. Это, несомненно, знаковое решение придаст очередное ускорение развитию нашей, теперь уже единой, специальности.

Подводя итоги года, хотим традиционно поблагодарить авторов, читателей, рецензентов за огромную совместную работу. Оглядываясь назад, мы понимаем, что в это непростое время мы сумели адаптироваться к новым реалиям и проявили гибкость и слаженность в работе, равнодушие и интерес к общему делу. Несмотря на то, что ушедший год был весьма трудным, были и хорошие моменты. Они связаны как с нашими общими мероприятиями, так и с развитием РЖДГиО.

Наши мероприятия — это школы и семинары, онлайн-курсы и, конечно, II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2021», который впервые состоялся в гибридном формате 25–27 ноября 2021 г. В рамках 3 блестяще организованных командой Конгресса дней форум посетили 448 очных и 1100 заочных делегатов.

Что касается журнала, то благодаря вашей активности его рейтинг растет год от года как по импакт-фактору РИНЦ, так и по Scopus.

Пусть ушедший год запомнится нам как еще один пройденный этап жизни, который многому нас научил и открыл возможности для дальнейшего творческого развития. Хочется верить, что 2022 год будет щедр на научные успехи и прорывы, принесет радость встреч и рукопожатий!

Поздравляем всех с Новым годом! Здоровья вам и вашим близким! Всех благ!

Редакция РЖДГиО



ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ ДОСТИЖИМА

Для детей одного года и старше в качестве монотерапии для лечения CD-19 положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (после, по крайней мере, двух линий предшествующей терапии или после перенесенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток)²

- **КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМАЯ ЧАСТОТА ПР/ЧПР** при лечении "сложных" пациентов¹
- **БЛИНЦИТО ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ МОБ-НЕГАТИВНОЙ РЕМИССИИ КАК "МОСТИКА" К ТГСК** приблизительно у половины пациентов, достигших ПР/ЧПР*¹
- **Единственный одобренный монорежим иммунотерапии**, основанный на инновационной технологии создания биспецифических рекрутеров Т-клеток (BiTE)²
- **Управляемый профиль безопасности**^{1,2}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Блинцито (блинатумомаб) Регистрационный номер: ЛП-004035

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА

Показания к применению: Блинцито показан в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) из предшественников В-лимфоцитов у взрослых. Пациенты с положительным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов должны быть резистентны к терапии как минимум двумя ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и не иметь альтернативных вариантов лечения. Блинцито показан в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов у взрослых в фазе первой или второй полной ремиссии с наличием минимальной остаточной болезни (МОБ) $\geq 0,1\%$. Блинцито показан в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (после, по крайней мере, двух линий предшествующей терапии или после перенесенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) у детей в возрасте 1 года или старше. **Противопоказания:** гиперчувствительность к блинатумомабу или к любому компоненту препарата. Тяжелая степень почечной недостаточности. Тяжелая степень печеночной недостаточности. Беременность. Период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Лечение необходимо начинать по назначению и под контролем врача, имеющего опыт лечения гематологических злокачественных новообразований. Для инициации терапии отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ рекомендована госпитализация пациента в течение минимум первых 9 дней первого цикла и первых 2 дней второго цикла. При лечении отрицательного по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов с МОБ рекомендована госпитализация пациента в течение минимум первых 3 дней первого цикла терапии и первых 2 дней последующих циклов. Рецидивирующий или рефрактерный ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов. Пациент может получить 2 цикла терапии. Продолжительность цикла терапии – 28 дней (4 недели); введение препарата осуществляется путем длительной внутривенной инфузии. После каждого цикла терапии следует перерыв длительностью 14 дней (2 недели). Пациенты, достигшие полной ремиссии (ПР/ЧПР*) после двух циклов терапии, могут получить до 3 дополнительных консолидационных циклов препарата Блинцито по результатам индивидуальной оценки соотношения пользы и рисков. Рекомендуемая суточная доза препарата определяется массой тела пациента. Пациенты с массой тела ≥ 45 кг должны получать препарат в фиксированной дозе, у пациентов с массой тела менее 45 кг доза рассчитывается в соответствии с площадью поверхности тела (ППТ). ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов с наличием МОБ. При рассмотрении вопроса о применении препарата Блинцито с целью терапии МОБ положительного ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов без филадельфийской хромосомы, результаты количественного определения МОБ должны быть подтверждены результатами валидированного метода анализа с минимальной чувствительностью 10-4. Клинический анализ МОБ, вне зависимости от выбора методики, необходимо проводить в квалифицированной лаборатории, использующей методику, соответствующую общепринятым техническим требованиям. Пациенты могут получить 1 цикл индукционной терапии с последующим проведением до 3 дополнительных консолидационных циклов терапии препаратом Блинцито. Длительность одного индукционного или консолидационного цикла терапии препаратом Блинцито составляет 28 дней (4 недели), в течение которых проводится непрерывная внутривенная инфузия препарата, с последующим перерывом длительностью 14 дней (2 недели) общей длительностью – 42 дня. Способ введения. Раствор препарата Блинцито для инфузий вводится путем длительной внутривенной инфузии с постоянной скоростью и с использованием инфузионной помпы в течение до 96 часов. Раствор препарата Блинцито для инфузий может вводиться с использованием системы с инфузионными инфузиями, содержащей стерильный, априорный встроенный фильтр с низким связыванием с белком, с диаметром пор 0,2 мкм. **Побочное действие:** Обзор профиля безопасности. Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые могут развиваться в процессе терапии блинатумомабом, являются: инфекции, неврологические нарушения, нейтропения/фебрильная нейтропения, синдром выброса цитокинов, и синдром лизиса опухоли. Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись: пириксис, инфузионные реакции, инфекции, обусловленные неочевидным патогеном, головная боль, анемия, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, отеки, нейтропения, кожные высыпания, повышение активности печеночных ферментов, бактериальные инфекции, тремор, кашель, лейкопения, боль в спине, озноб, гипотензия, вирусные инфекции, снижение концентрации иммуноглобулинов, синдром выброса цитокинов, тахикардия, бессонница, грибковые инфекции и боли в конечностях. **Особые указания:** Неврологические нарушения. В процессе применения препарата отмечались случаи неврологических нарушений, в том числе с летальным исходом. Рекомендуется проведение неврологического обследования до начала терапии препаратом Блинцито и клинический мониторинг пациентов на предмет признаков и симптомов неврологических нарушений (например, путем теста почерка). Инфекции. У пациентов, получавших блинатумомаб, отмечались серьезные инфекции, в том числе сепсис, пневмония, бактериемия, оппортунистические инфекции и инфекции в месте установки катетера, некоторые из которых угрожали жизни или привели к летальному исходу. Пациенты, получающие препарат Блинцито, должны клинически наблюдаться на предмет признаков и симптомов инфекции и получать соответствующее лечение. Синдром выброса цитокинов и инфузионные реакции. У пациентов, получавших препарат Блинцито, отмечались случаи синдрома выброса цитокинов (СВЛ), которые угрожали жизни или привели к летальному исходу. С целью снижения риска СВЛ важно начинать терапию препаратом Блинцито (в 1-й день 1 цикла терапии) в рекомендуемой начальной дозе. Синдром лизиса опухоли (СЛО). У пациентов, получавших препарат Блинцито, отмечались случаи СЛО, в том числе жизнеугрожающие или летальные. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет признаков и симптомов СЛО, в том числе с контролем функции почек и водного баланса в течение первых 48 часов после первой инфузии препарата. Нейтропения и фебрильная нейтропения. У пациентов, получавших препарат Блинцито, отмечались случаи нейтропении и фебрильной нейтропении, в том числе жизнеугрожающие. Необходим мониторинг лабораторных показателей (в том числе, но не только: количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов) в течение инфузии препарата Блинцито, особенно в течение первых 5 дней первого цикла терапии, а также адекватная коррекция данных реакций. Повышение активности печеночных ферментов. Терапия препаратом Блинцито ассоциировалась с транзиторным повышением активности печеночных ферментов. Большинство данных случаев наблюдалось в течение первых недель терапии и не требовало временного прекращения или полной отмены препарата Блинцито. Пankреатит. Случаи пankреатита, в том числе жизнеугрожающие или летальные, отмечались у пациентов, получавших препарат Блинцито в клинических исследованиях и в процессе его применения в период после регистрации препарата. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет симптомов и признаков пankреатита путем объективного обследования, лабораторных анализов сыворотки крови (амилазы и липазы) и лучевых исследований брюшной полости (например, ультразвукового исследования) и других адекватных диагностических исследований. Лейкоэнцефалопатия, в том числе прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Случаи лейкоэнцефалопатии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отмечались у пациентов, получавших препарат Блинцито, особенно получавших ранее лучевую терапию на область черепа и антилейкемическую химиотерапию (в том числе системную терапию высокими дозами метотрексата или интракраниальную терапию цитарабином). Клиническое значение этих изменений, регистрируемое при лучевых исследованиях, неизвестно. Иммунизация. Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами в процессе или после завершения терапии препаратом Блинцито не исследовалась. Поэтому не рекомендуется вакцинация живыми вирусными вакцинами в течение минимум 2 недель до начала терапии препаратом Блинцито, в течение курса терапии им и до восстановления количества В-лимфоцитов до нормального уровня после последнего цикла терапии. Контрацепция. Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в течение курса терапии препаратом Блинцито, а также в течение минимум 48 часов после дозы. Ошибки применения препарата. Отмечались случаи ошибок применения препарата Блинцито. Исключительную важность имеет соблюдение инструкции по приготовлению (в том числе восстановлению и разведению) и введению препарата с целью минимизации данных ошибок. Вспомогательные вещества с известным действием. Препарат Блинцито содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на объеме, вводимом в течение 24 часов, т.е. может рассматриваться как практически не содержащий натрия. **За дополнительной информацией медицинского характера по препарату Блинцито можно обращаться по электронному адресу: medinfo@rusia.amgen.com**

ПР (полная ремиссия) оценивалась как количество бластов в костном мозге $\leq 5\%$, отсутствие циркулирующих бластных клеток или внекостномозговых очагов, а также полное восстановление периферической крови (тромбоциты $> 100000/\text{мкл}$, абсолютное число нейтрофилов $> 1500/\text{мкл}$) отсутствие рецидива в течение 28 дней. ЧПР (полная ремиссия с частичным восстановлением) оценивалась как количество бластов в костном мозге $\leq 5\%$, отсутствие циркулирующих бластных клеток или внекостномозговых очагов, и частичное восстановление периферической крови (тромбоциты $> 50000/\text{мкл}$ и абсолютное число нейтрофилов $> 500/\text{мкл}$) отсутствие рецидива в течение 28 дней. * Госпитализация рекомендована в начале терапии, по крайней мере в течение первых 9 дней первого цикла и первых 2 дней второго цикла. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, МОБ – минимальная остаточная болезнь, ПР – полная ремиссия, ЧПР – полная ремиссия с частичным восстановлением. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

1. Stackelberg A, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 34:4381-4389 2. <https://grbs.rosminzdrav.ru/> RU-BLN-1021-00001

ООО «Амджен»

123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 8, стр. 1, 7 этаж

Тел: +7 [495] 745 04 78

Факс: +7 [499] 995 19 65

АО «Фармстандарт»

141701, МО, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»

Тел: +7 [495] 970 00 30

Факс: +7 [495] 970 00 32

Диагностическая информативность дерматоскопического паттерна новообразований кожи у детей и подростков

С.А. Кулева, Р.И. Хабарова

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

Контактные данные: Рина Игоревна Хабарова izmozherova@yandex.ru

Необходимость дифференциальной диагностики новообразований кожи у детей и подростков определяет актуальность усовершенствования возраст-адаптированных методов исследования. Дерматоскопический анализ в качестве неинвазивного подхода на сегодняшний день по праву относится к методу выбора среди всех существующих. В работе представлен опыт дерматоскопического исследования новообразований кожи когорты пациентов детского возраста с оценкой диагностической информативности и визуализацией вероятности диагностической ошибки путем построения математической матрицы.

Ключевые слова: дети, новообразования кожи, невусы, дерматоскопия, дерматоскопические структуры, математическая матрица

Для цитирования: Кулева С.А., Хабарова Р.И. Диагностическая информативность дерматоскопического паттерна новообразований кожи у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):14–9.

Diagnostic informativeness of the dermoscopic pattern of skin tumors in children and adolescents

S.A. Kuleva, R.I. Khabarova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

The need for differential diagnosis of skin tumors in children and adolescents determines the relevance of improving age-adapted research methods. Dermoscopic analysis rightfully belongs to the method of choice as a non-invasive approach today. The study presents the experience of dermoscopic examination of skin tumors in pediatric patient's cohort, assessment of the method informativeness and visualization of the probability of a diagnostic error by constructing a mathematical matrix.

Key words: children, skin tumors, nevi, dermoscopy, dermoscopic structures, mathematical matrix

For citation: Kuleva S.A., Khabarova R.I. Diagnostic informativeness of the dermoscopic pattern of skin tumors in children and adolescents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):14–9.

Информация об авторах

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

Р.И. Хабарова: врач-детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

Information about the authors

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

R.I. Khabarova: Pediatric Oncologist of Children Oncology Department, Postgraduate Student of Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710

Вклад авторов

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи
Р.И. Хабарова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

Authors' contributions

S.A. Kuleva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article
R.I. Khabarova: development of the article design, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization

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

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

Введение

Меланоцитарные невусы относятся к доброкачественным новообразованиям кожи, происхождение которых большинство исследователей связывают с миграцией в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса.

Частота встречаемости пигментных образований кожи достигает примерно 90 %, число элементов разнится от единичных до нескольких десятков. Потенциал злокачественности их крайне низкий, о чем в свою очередь говорит частота встречаемости меланомы кожи у детей и подростков, которая в структуре онкологической патологии детского возраста не превышает 0,5 %.

Составляющие меланоцитарных новообразований кожи как врожденного, так и приобретенного генеза разнообразны. Дифференциальная диагностика на этапе дерматоскопического исследования подразумевает распознавание патогномоничных для того или иного типа невуса морфологических включений, эволюционных особенностей невогенеза, свойственных определенному возрастному периоду организма [1].

Необходимость дифференциальной диагностики ранних стадий меланомы с доброкачественными меланоцитарными образованиями делает усовершенствование методов исследования пигментных поражений кожи, адаптированных для детей и подростков, особенно актуальным. Принимая во внимание юный возраст пациентов, неинвазивное дерматоскопическое исследование стоит отнести к методу выбора среди всех существующих на сегодняшний день.

В работе представлен опыт дерматоскопического исследования новообразований кожи когорты пациентов детского возраста, оценка информативности метода, описательный статистический анализ, расчет возможной ошибки верификации невооруженным глазом и с применением дерматоскопа на примере интрадермального невуса.

Материалы и методы

С сентября 2020 г. по июль 2021 г. 180 пациентам детского возраста были выполнены клиническое и дерматоскопическое исследования новообразований кожи. У трети пациентов ($n = 60$) было проведено удаление элементов с последующей морфологической верификацией. Показания для иссечения были различны: от частой поверхностной травматизации образований до атипичной дерматоскопической картины, требующей патоморфологического и иммуногистохимического анализов. Мальчиков было 31 (51,7 %), девочек – 29 (48,3 %); соотношение мальчиков и девочек исследуемой когорты пациентов – 1,1:1.

Возраст пациентов варьировал от 2 до 17 лет, медиана составила 13,5 года. Более половины детей были пубертатного возраста ($n = 42$, или 70 %) (рис. 1).

Максимальный период наблюдения за пациентом составил 1569 дней, медиана – 16,5 дня.

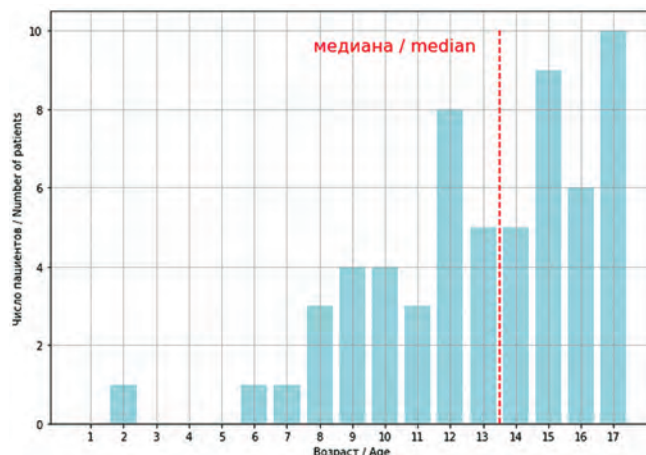


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients by age

Диаметр новообразований кожи разнился от размеров, соответствующих малым невусам, до размеров гигантских врожденных образований меланоцитарной природы. Минимальный диаметр составил 0,2 см, максимальный – 60 см.

Локализация образований была различной: у 34 (56,7 %) пациентов – на конечностях, у 16 (26,7 %) – на туловище и у 10 (16,7 %) – на коже головы и шеи (табл. 1).

Таблица 1. Локализация новообразований кожи

Table 1. Location of skin tumors

Локализация Localization	Абс. Abs.	%
Конечности Limbs	34	56,7
Туловище Torso	16	26,7
Голова Head	3	5,0
Шея Neck	7	11,7

Визуальная оценка вероятности диагностической ошибки при клиническом осмотре и сочетании клинического и последующего дерматоскопического исследования стала возможной с помощью сравнительного анализа фактических и предсказанных значений путем построения матрицы ошибок. Фактическое значение (результатирующее значение) – морфологическая верификация образования, предсказанное – диагноз по результатам клинического осмотра и клинического осмотра с дерматоскопическим паттерном. Методика также позволила оценить такие понятия, как точность анализа (доля объектов, действительно принадлежащих данному классу относительно всех, отнесенных системой к последнему) и полнота (доля истинно положительных классификаций) по нижеследующим формулам.

Точность: $precision = TP / (TP + FP)$,

где TP (true positive) – истинно положительный и FP (false positive) – ложноположительный.

Полнота: $recall = TP / (TP + FN)$,

где FN (false negative) – ложноотрицательный.

Результаты

Дерматоскопический паттерн был оценен согласно критериям общепризнанных алгоритмов диагностики новообразований кожи у взрослых с возраст-адаптированным подходом, используя правило ABCDE (A – asymmetry, B – border, C – color, D – diameter, E – evolution) (авторы – Stolz W. et al., 1994), 11 – позиционный тест (авторы – Menzies S.W. et al., 1996), 7 – позиционный тест (авторы – Argenziano G. et al., 1998). Дерматоскопические критерии представлены в табл. 2.

Дерматоскопическая картина образований кожи имела следующие особенности: в 75 % случаев ($n = 45$) распределение цвета в структуре образования было неравномерным, в 46,7 % ($n = 28$) отмечалось наличие гомогенных бесструктурных областей, в 43,3 % ($n = 26$) – многоцветность, в 28,3 % ($n = 17$) – неровность границ. Асимметрия элементов, типичные глобулярные структуры визуализировались в 33,3 % ($n = 20$). Сосудистые включения по типу запятой, зоны центральной гиперпигментации были зафиксированы в четверти случаев ($n = 15$).

Удаление новообразований кожи было выполнено посредством хирургического иссечения, лазерной деструкции и тотальной панч-биопсии. Показаниями для удаления меланоцитарного образования были юный возраст ребенка, необходимость внутривенной седации и локализация образований. Панч-биопсия была проведена в 6,7 % случаев ($n = 4$). Она выполнялась при локализации образований в области ногтевых пластин и околоногтевых валиков.

Вне зависимости от методики удаления у всех пациентов была проведена патологоанатомическая верификация процесса (табл. 3). Несмотря на наличие атипичных структурных включений, согласно существующим на сегодняшний день общепризнанным диагностическим алгоритмам, новообразования кожи детского возраста имели доброкачественный патоморфологический потенциал.

Наиболее распространенным гистологическим вариантом среди новообразований кожи исследуемой когорты был интрадермальный невус, верифицированный у 24 (40 %) пациентов.

Клинически интрадермальные невусы в большинстве случаев были представлены экзофитными образованиями сферической формы, светло-коричневого/телесного цветов (рис. 2). Дерматоскопически элементу были свойственны такие характерные особенности, как превалирование гомогенных областей, наличие сосудистых структур по типу «запятой», «гнездных» скоплений пигмента, локальных пигментных пятен (рис. 2в).

На примере интрадермального элемента путем сопоставления данных осмотра новообразования кожи невооруженным глазом (клиническое исследование) и невооруженным глазом с последующей поверхностной микроскопией с гистологической верификацией был выполнен сравнительный анализ диагностической информативности методик.

Таблица 2. Дерматоскопические критерии

Table 2. Dermatoscopic criteria

Дерматоскопические критерии <i>Dermatoscopic criteria</i>	Абс. <i>Abs.</i>	%
Типичная пигментная сеть <i>Typical pigment network</i>	7	11,7
Атипичная пигментная сеть <i>Atypical pigment network</i>	2	3,3
Диаметр до 2 мм <i>Diameter up to 2 mm</i>	0	0
Диаметр 3–5 мм <i>Diameter 3–5 mm</i>	19	31,7
Диаметр 6–8 мм <i>Diameter 6–8 mm</i>	19	31,7
Диаметр 9–10 мм <i>Diameter 9–10 mm</i>	5	8,3
Диаметр более 11 мм <i>Diameter over 11 mm</i>	17	28,3
Зона периферической гиперпигментации <i>Peripheral hyperpigmentation area</i>	2	3,3
Периферические пигментные глобулы <i>Peripheral pigment globules</i>	3	5
Резкий обрыв сети к периферии <i>Sharp break in the network to the periphery</i>	4	6,6
Сосудистые структуры в виде запятой <i>Vascular structures in the form of a comma</i>	15	25
Типичные глобулы <i>Typical globules</i>	20	33,3
Атипичный сосудистый рисунок <i>Atypical vascular pattern</i>	1	1,6
Атипичные глобулы <i>Atypical globules</i>	12	20
Радиальные симметричные полосы <i>Radial symmetrical stripes</i>	1	1,8
Бело-голубые структуры <i>Blue-white structures</i>	6	10
Пигментные кляксы <i>Pigment blots</i>	8	12
Асимметрия <i>Asymmetry</i>	20	33,3
Области регресса <i>Regression areas</i>	6	10
Неровность границ <i>Uneven borders</i>	17	28,3
Псевдоподии <i>Pseudopodia</i>	0	0
Неравномерность окраски <i>Uneven color</i>	45	75
Структура по типу «булыжной мостовой» <i>Cobblestone structure</i>	8	13,3
Многоцветность (более 3 цветов) <i>Multicolor (more than 3 colors)</i>	26	43,3
Гомогенно-аспидная (синевато-серая) пигментация <i>Homogeneous slate (bluish-gray) pigmentation</i>	4	6,6
Многокомпонентность <i>Multicomponent</i>	5	8,3
«Звездные вспышки» <i>“Starbursts”</i>	2	3,3
Гомогенная бесструктурная область <i>Homogeneous structureless area</i>	28	46,7
Изъязвление поверхности <i>Ulceration of the surface</i>	4	6,6
Зона центральной депигментации <i>Central depigmentation area</i>	7	11,6
Зона периферической депигментации <i>Peripheral depigmentation area</i>	1	1,6
Сосудистые лакуны <i>Vascular lacunae</i>	2	3,3
Зона центральной гиперпигментации <i>Central hyperpigmentation area</i>	15	25

Таблица 3. Гистологические типы новообразований кожи

Table 3. Histological types of skin tumors

Гистологический тип <i>Histological type</i>	Абс. <i>Abs.</i>	%
Сложный невус <i>Complicated nevus</i>	23	38,3
Интрадермальный невус <i>Intradermal nevus</i>	24	40
Голубой невус <i>Blue nevus</i>	1	1,7
Капиллярно-лобулярная гемангиома <i>Capillary-lobular hemangioma</i>	6	10
Меланома <i>Melanoma</i>	2	3,3
Невус Шпица <i>Spitz nevus</i>	4	6,7

В целях анализа связи между несколькими детерминантами, методикой исследования и морфологией (результатирующий признак — интрадермальный невус), учитывая мультипликативный эффект взаимо-

действия, построены ROC-кривые (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника), рассчитаны чувствительность, специфичность (рис. 3).

Чувствительность клинического осмотра новообразований кожи составила 54,2 %, специфичность — 88,9 %, в то время как диагностическая информативность клинического осмотра с последующим дерматоскопическим исследованием достигла 100 %: чувствительность метода — 100 %, специфичность — 94,4 %.

Сравнительный анализ путем сопоставления данных клинического осмотра новообразований кожи с гистологическим диагнозом отображен на рис. 4. Столбцы в математической матрице (см. рис. 4, 5) представлены прогнозируемыми значениями целевой переменной, строки — фактическими (результатирующими). За пределами главной диагонали имеются множественные числовые значения выше нуля, каждое из которых соответствует диагностической ошибке.



Рис. 2. Дерматоскопия интрадермальных невусов: а — локальное пигментное пятно; б — однородная область; в — сосудистая структура по типу запятой

Fig. 2. Dermatoscopy of intradermal nevi: a — local pigment spot; б — homogeneous area; в — comma-type vascular structure

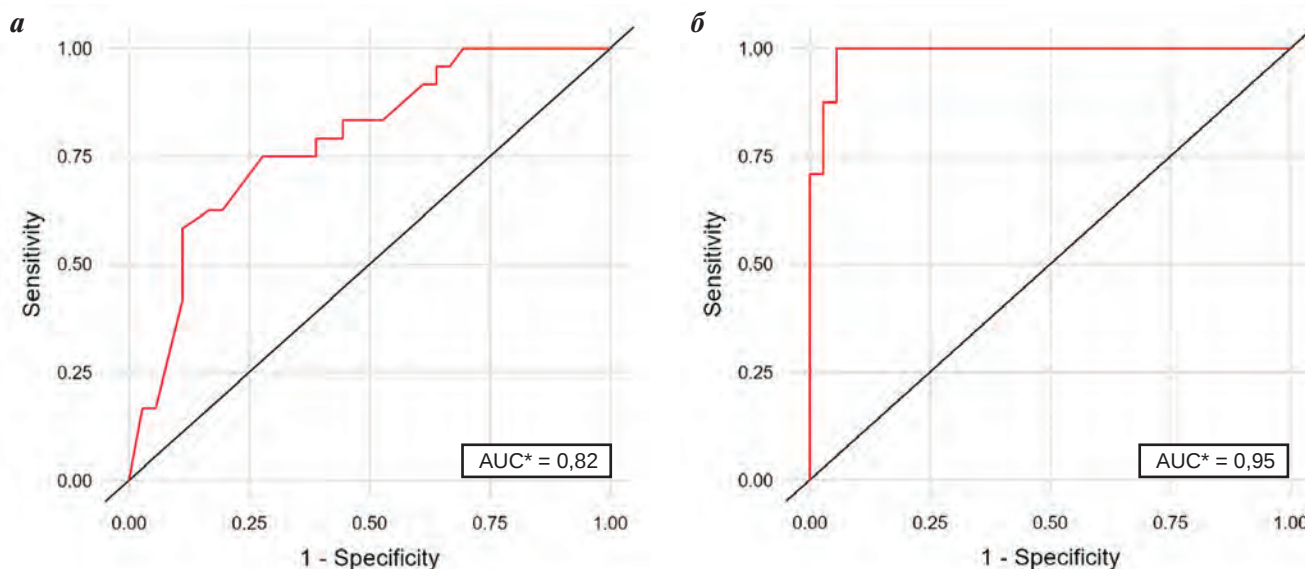


Рис. 3. ROC-кривая, AUC, точность, специфичность и чувствительность клинического (а), клинического и дерматоскопического (б) исследований новообразований кожи. *AUC — площадь под кривой

Fig. 3. ROC-curve, AUC, accuracy, specificity, sensitivity of clinical (a), clinical and dermoscopic (б) analysis. *AUC — area under the curve

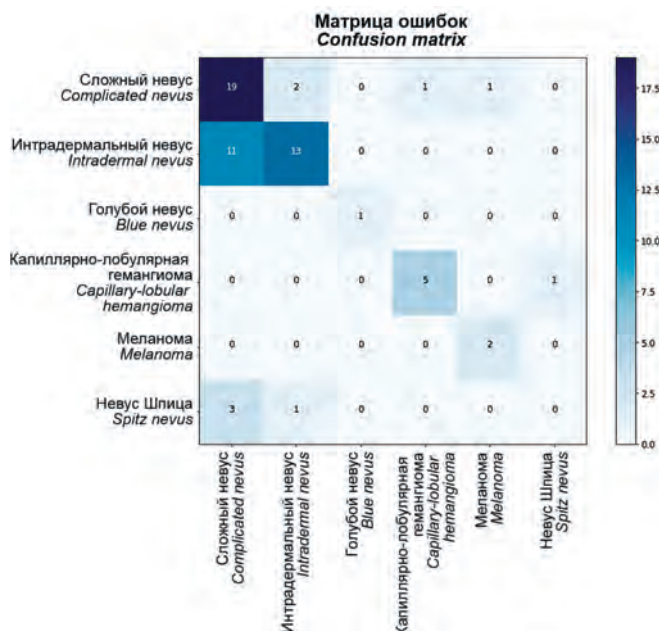


Рис. 4. Матрица ошибок (сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при клиническом осмотре новообразований кожи)

Fig. 4. Confusion matrix (comparative analysis of actual and predicted values in a clinical study of skin tumors)

Следует пояснить рис. 4 и 5:

- число пациентов ($n = 60$) соответствует суммарному числовому значению в матрице;
- главная диагональ (слева направо, сверху вниз) соответствует совпадению клинического и гистологического диагнозов (см. рис. 4), клинического, дерматоскопического и гистологического диагнозов (рис. 5);
- числовое значение в пределах главной диагонали соответствует числу совпадений клинических и гистологических диагнозов (см. рис. 4), клинических, дерматоскопических и гистологических диагнозов (см. рис. 5);
- числовое значение за пределами главной диагонали соответствует количеству диагностических ошибок в верификации при клиническом исследовании новообразований кожи (строка отражает корректный гистологический, столбец — неверно предсказанный клинический/клинический, дерматоскопический диагноз);
- градация цвета (от светлого к темному) соответствует увеличению числового значения.

Расчет точности и полноты диагностических методов выполнен в библиотеке Scikit-learn (табл. 4).

При диагностике новообразований кожи с применением дерматоскопа отмечены лишь единичные числовые включения в структуре математической матрицы за пределами главной диагонали, что продемонстрировало единичный характер ошибки и высокий уровень точности и полноты диагностики с применением инструментальной неинвазивной методики (см. рис. 5).

Таким образом, путем построения ROC-кривой на примере интрадермального невуса и сравнительного анализа фактических и предсказанных значений

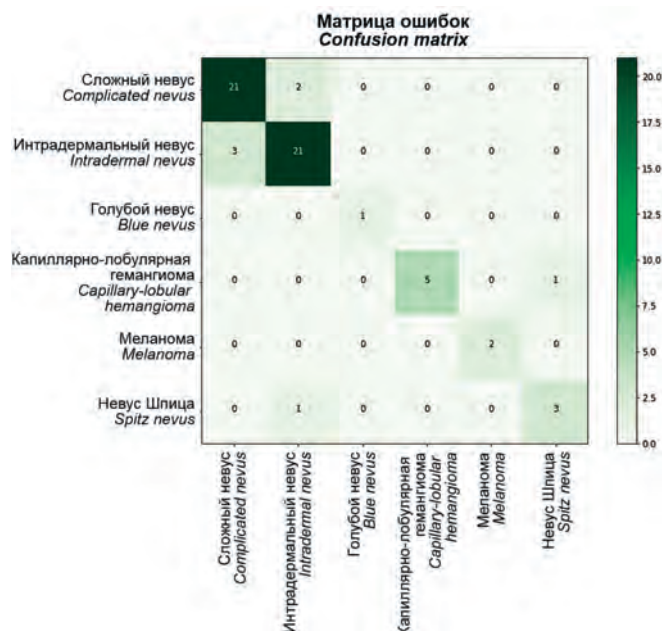


Рис. 5. Матрица ошибок (сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при клиническом и дерматоскопическом исследовании новообразований кожи)

Fig. 5. Confusion matrix (comparative analysis of actual and predicted values in clinical and dermoscopic examination of skin tumors)

детерминант отражена высокая информативность исследования новообразований кожи меланоцитарной природы с применением клинического и последующего дерматоскопического исследований.

Обсуждение

В литературе представлен ряд исследований, целью которых была оценка информативности поверхностной микроскопии кожи, морфологических особенностей меланоцитарных новообразований и процессов естественных эволюционных изменений элементов.

Группой европейских и американских исследователей в 2010 г. была опубликована работа, описывающая дерматоскопическую картину, патоморфологические структуры меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков [2]. Авторами статьи была отмечена уникальность изучаемой возрастной когорты, заключающаяся в динамических сменах фаз роста меланоцитарных невусов. Мультицентровым исследованием была акцентирована проблема риска развития меланомы кожи у детей, выдвинуты гипотезы о высокой частоте возникновения детской меланомы *de novo*. Авторами работы была подчеркнута высокая диагностическая информативность поверхностной микроскопии кожи [2].

Рукописным изданием исследователей медицинского факультета Нью-Йоркского Университета представлена работа, описывающая процессы естественного невогенеза, характерные особенности морфологической картины меланоцитарных новообразований кожи у детей, трансформация последних с течением времени [3]. Меланоцитарные невусы — практически повсеместная находка у детей и подростков. Пик по количеству новообразований приходится на 3-е десятилетие жизни с постепенной

Таблица 4. Точность, полнота анализа при только клиническом осмотре и сочетании клинического осмотра с дерматоскопией новообразований кожи
Table 4. Precision, recall in clinical, clinical and dermatoscopic examination of skin tumors

Гистологический диагноз <i>Histological diagnosis</i>	Клиническое исследование <i>Clinical examination</i>		Клиническое и дерматоскопическое исследования <i>Clinical and dermatoscopic examinations</i>	
	точность <i>precision</i>	полнота <i>recall</i>	точность <i>precision</i>	полнота <i>recall</i>
Сложный невус <i>Complicated nevus</i>	0,58	0,83	0,88	0,91
Интрадермальный невус <i>Intradermal nevus</i>	0,81	0,54	0,88	0,88
Голубой невус <i>Blue nevus</i>	1,00	1,00	1,00	1,00
Капиллярно-лобулярная гемангиома <i>Capillary-lobular hemangioma</i>	0,83	0,83	1,00	0,83
Меланома <i>Melanoma</i>	0,67	1,00	1,00	1,00
Невус Шпица <i>Spitz nevus</i>	0	0	0,75	0,75

тенденцией к уменьшению их числа в дальнейшем, в то время как пик по выявлению злокачественной меланомы не имеет взаимосвязи с увеличением числа пигментных элементов у юных пациентов. Исследователями подробно описаны морфологические особенности детских меланом. По мнению авторов, большинство злокачественных новообразований кожи меланоцитарной природы у детей — это стремительно возвышающиеся над уровнем кожи, в основном амеланотичные, и имеющие морфологическое сходство с пиогенной гранулемой или вирусной бородавкой элементы [3].

Научными сотрудниками Клиники дерматологии (Барселона, Испания) представлена работа по скринингу и мониторингу пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи [4]. В работе отмечено улучшение точности диагноза при использовании поверхностной микроскопии. Однако в ряде случаев дифференциальная диагностика доброкачественного пигментного невуса и меланомы кожи у детей затруднительна не только при оценке невооруженным глазом, но и путем дерматоскопического исследования. На основании стабильности доброкачественных невусов с течением времени по сравнению с меланомой, имеющей тенденцию к изменению, были предложены подходы к выявлению злокачественного процесса. S. Puig и J. Malvehy при анализе дерматоскопического паттерна предложили применять правило «4 × 4 × 6»,

основанного на 4 критериях, каждый из которых характеризуется четырьмя переменными: цвет (черный, коричневый, серый и синий), узор (шаровидный, сетчатый, звездчатый и однородный синий узор), распределение пигмента (мультифокальное, центральное, эксцентричное и равномерное) и локализация (лицо, акральная область, ногтевая пластина и слизистая оболочка). Кроме того, отмечена необходимость учета факторов, связанных с пациентом (возраст, фототип кожи, анамнез, динамика роста образования, воздействие ультрафиолета) [4].

Выводы

Несмотря на наличие атипичных структурных включений, новообразования кожи детского возраста имеют, как правило, доброкачественный патоморфологический потенциал.

Существующие диагностические дерматоскопические алгоритмы полагаются на морфологию, не отражая естественные эволюционные особенности, присущие маленьким пациентам.

Долгосрочное динамическое наблюдение с применением неинвазивной поверхностной микроскопии кожи позволит дать более полное понимание природы меланоцитарных образований как доброкачественного, так и злокачественного характера, оценить факторы риска и вероятность малигнизации процесса, определить корректную и возраст-адаптированную тактику ведения юного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zalaudek I., Hofmann-Wellenhof R., Kittler H., Argenziano G., Ferrara G., Pettillo L., Kerl H., Soyer H.P. A Dual Concept of Nevogenesis: Theoretical Considerations Based on Dermoscopic Features of Melanocytic Nevi. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):985–92. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06384.x.
- Haliasos H., Zalaudek I., Malvehy J., Lanschuetzer C., Hinter H., Hofmann-Wellenhof R., Braun R., Marghoob A.A. Dermoscopy of Benign and Malignant Neoplasms in the Pediatric Population. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(4):218–31. doi: 10.1016/j.sder.2010.10.003.
- Schaffer J. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):368–86. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.015.
- Puig S., Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. *Dermatol Clin.* 2013;31(4):565–77. doi: 10.1016/j.det.2013.06.004.

Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

А.А. Малахова¹, С.Н. Михайлова¹, Т.Л. Ушакова^{1, 2}, В.Г. Поляков¹⁻³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

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

Контактные данные: Алина Анатольевна Малахова malalina0506@mail.ru

Введение. Своевременная диагностика онкологических заболеваний является одной из важнейших задач здравоохранения, так как повышает качество оказания медицинской помощи больным и улучшает прогноз. Несмотря на достижения в онкологии, детские опухоли продолжают диагностировать на поздних стадиях, что может быть связано с отсроченным обращением к специалисту и задержкой диагностики из-за ряда факторов. Поиску и анализу значимых факторов несвоевременной диагностики онкологических заболеваний посвящено большое количество зарубежных статей, но в России мало подобных работ.

Цель исследования — выявить факторы несвоевременной диагностики и лечения детей с опухолью сетчатки глаза на примере распространенной детской опухоли — ретинобластомы (РБ).

Материалы и методы. Ретроспективное когортное исследование пациентов с диагнозом РБ в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ) было выполнено с использованием базы данных детского госпитального канцер-регистра. В исследуемую группу включили больных РБ из всех субъектов Российской Федерации с впервые установленным диагнозом в период с 2016 по 2019 г. и получавших лечение в НИИ ДООГ. Были рассчитаны 4 временных интервала на основании дат появления первого симптома РБ, первичной врачебной консультации, установления окончательного диагноза онкологом или офтальмологом и даты начала первой терапии ребенка с РБ. Рассчитывались интервалы в днях.

Результаты. Были проанализированы данные 197 пациентов (в возрасте от 0 до 15 лет), что соответствовало 262 случаям и количеству глаз с двусторонним или односторонним процессом. Медиана (Me) диагностического интервала для больных с локализованной РБ (группы А и В) составила 30 дней, для пациентов с местно-распространенной РБ (группы С, Д и Е) — 41 день. Me интервала начала лечения для локализованной и местно-распространенной РБ была 15 дней. Возраст ($p = 0,0067$) и пол пациента статистически достоверно коррелировали с диагностическим интервалом. При косоглазии его Me составила 91 день ($p < 0,0001$), а при выявлении РБ на профилактическом медицинском осмотре — 17 дней ($p < 0,0001$). Бессобытийная выживаемость глаз зависела от распространенности процесса (по группам А, В, С) и длительности врачебного интервала ($p = 0,0394$). Расстояние до НИИ ДООГ оказалось статистически не значимо.

Заключение. Из всех характеристик, которые мы рассматривали как предикторы поздней диагностики и начала лечения, только пол, возраст пациента на момент постановки диагноза и первый специфичный симптом РБ оказались значимыми в нашем исследовании.

Ключевые слова: ретинобластома, диагностический интервал, госпитальный канцер-регистр, ранняя диагностика, несвоевременная диагностика, детская онкология

Для цитирования: Малахова А.А., Михайлова С.Н., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):20–30.

Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

A.A. Malakhova¹, S.N. Mikhailova¹, T.L. Ushakova^{1,2}, 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

Introduction. Early diagnosis of oncological diseases is one of the most important tasks of public health, because improves the quality of medical care for patients and the prognosis of the disease. Despite advances in oncology, pediatric tumors continue to be diagnosed at advanced stages, which may be associated with a delayed visit to a doctor and a delay in diagnosis due to several factors. Many foreign articles are devoted to the search and analysis of significant factors of untimely diagnosis of oncological diseases, but few similar works in Russia.

Purpose of the study – to identify factors of late diagnosis and treatment of children with retinal tumors using the example of a common childhood tumor of retinoblastoma (RB).

Material and methods. A retrospective cohort study of patients diagnosed with RB at the of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology) was performed using the database of the hospital cancer registry. The study group included RB patients from Russia with a first diagnosis in the period from 2016 to 2019 and receiving treatment at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. Time intervals were calculated based on the dates of the first symptom of RB, the initial medical consultation, the date of the final diagnosis by an oncologist or ophthalmologist, and the date of the first therapy for a child with RB. The intervals were calculated in days.

Results. Data from 197 patients (aged 0 to 15 years) were analyzed, which corresponded to 262 cases and the number of eyes with bilateral or unilateral Rb. The median diagnostic interval for patients with localized RB (groups A and B) was 30 days, for patients with locally advanced RB (groups C, D and E) 41 days. The median treatment initiation interval for localized and locally advanced RB was 15 days. Age ($p = 0.0067$) and patient gender were statistically significantly correlated with the diagnostic interval. For strabismus, the median diagnostic interval was 91 days ($p < 0.0001$), and when RB was detected during a preventive medical examination, the median diagnostic interval was 17 days ($p < 0.0001$). The event-free survival of the eyes depended on the prevalence of the process (in groups A, B, C) and the duration of the doctors' interval ($p = 0.0394$). The distance to the cancer center was not statistically significant.

Conclusion. Predictors of late diagnosis and initiation of treatment in our study: gender, age of the patient at the time of diagnosis, and the first specific symptom of RB.

Key words: retinoblastoma, diagnostic interval, hospital cancer registry, early diagnosis, late diagnosis, pediatric oncology

For citation: Malakhova A.A., Mikhailova S.N., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):20–30.

Информация об авторах

А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медархивом НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-код: 7388-7384

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>, SPIN-код: 7584-4886

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий 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, 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

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий 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, 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. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with the Cancer Register and the Medical Archive 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: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-code: 7388-7384

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>, SPIN-code: 7584-4886

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading 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, 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

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) 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. Малахова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
С.Н. Михайлова: разработка дизайна статьи
Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков: составление резюме, научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.A. Malakhova: 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
S.N. Mikhailova: article design development
T.L. Ushakova, V.G. Polyakov: composing a resume, 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

У 4000–4500 детей России в возрасте 0–18 лет ежегодно регистрируются злокачественные новообразования (ЗНО), с заболеваемостью 13,6 на 100 000 [1]. Несмотря на достижения в области детской онкологии, ЗНО остаются среди ведущих причин смерти детей от 1 до 14 лет. Практически во всех странах фиксируется поздняя обращаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. Детские опухоли трудно диагностируются специалистами первичного звена медицинской помощи, признаки злокачественности обычно неспецифичны (лихорадка, головная боль и рвота) и имитируют симптомы распространенных детских заболеваний [2]. Не является исключением и ретинобластома (РБ), несмотря на доступную локализацию и визуализацию данной опухоли. Большое число больных РБ попадает в неспециализированные медицинские учреждения и получает неадекватное, отсроченное лечение [3]. Поскольку предотвратить развитие ЗНО у детей, как правило, невозможно, основным элементом наиболее выигрышной стратегии повышения уровня выживаемости пациентов является быстрая и правильная диагностика с последующим действенным лечением. Это дает возможность не только улучшить прогноз заболевания, но и сохранить орган зрения, а нередко и его функцию.

Всемирная организация здравоохранения предлагает 3 компонента ранней диагностики:

1. Обнаружение признаков заболевания членами семьи и обращение за помощью.
2. Оценка клинической картины, диагностика и стадирование (определение степени распространения ЗНО).
3. Обеспечение доступа к лечению.

РБ — наиболее распространенная злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей. Относится к группе солидных опухолей, характеризуется высокой степенью злокачественности и инвазивности. По обобщенным данным отечественных и зарубежных авторов, ее удельный вес в структуре всех ЗНО у детей составляет от 2,5 до 4,5 % [4, 5]. Особенностью опухоли является возможность двустороннего поражения глаз. Удельный вес РБ в структуре солидных новообразований у детей в России составляет 7,5 % [6]. РБ встречается с частотой 1 на 22 000 — 1 на 15 000 детей во всем мире. На долю двусторонней РБ приходится от 20 до 40 %.

При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24–29 месяцев, а при двусторонней — в первый год жизни. Показатели смертности пациентов с РБ настолько низки, что фокус онкологической помощи сместился на спасение глазного яблока, реабилитацию по восстановлению зрения и качество жизни [7].

Впервые офтальмологи могут выявить опухоль при обследовании новорожденных, родители которых имели РБ с наследственной мутацией *RBI*. Обычно эти дети проходят расширенное обследование в первые 2 недели жизни. Самым частым симптомом, по которому примерно у одной трети пациентов находят РБ, является белое свечение зрачка (лейкокория), встречающееся у 70 % больных. Свечение возникает в результате отражения света от поверхности опухолевых масс светлых тонов серого или желтоватого цвета [8–11]. Острота зрения обоих глаз становится разной и поэтому у детей может появиться косоглазие (встречается примерно у 25–30 % заболевших). Реже РБ может проявляться болевым синдромом, гиперемией или отеком.

Известно, что в Российской Федерации основная часть детей со ЗНО получает лечение в федеральных онкологических центрах, которые расположены в крупных городах — в Москве и Санкт-Петербурге, где проживает около 12 % детского населения страны. Детям из регионов России необходимо время для переезда, ожидания диагностики и начала специального лечения. Учитывая особенности РБ и необходимость мультидисциплинарного подхода в диагностике и терапии, наблюдение и лечение пациентов осуществляется в нескольких федеральных центрах и основано на принципах преемственности и передачи больных для оказания необходимых видов высокотехнологичной медицинской помощи [12].

Одним из таких центров является крупнейший в России и Европе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ), который принимает на лечение в среднем 55 первичных пациентов с РБ каждый год. Следует отметить, что в России в год насчитывается до 150 новых случаев РБ.

Цель нашего исследования — выявить факторы несвоевременной диагностики и лечения детей с опухолью сетчатки глаза на примере распространенной детской опухоли — РБ.

Материалы и методы

Данные для исследования получены из госпитального канцер-регистра НИИ ДООГ. Выборка включала всех первичных пациентов с установленным диагнозом РБ в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. Были рассчитаны 4 временных интервала в днях: 1) диагностический интервал — время между появлением первых симптомов РБ и датой постановки окончательного диагноза (состоит из родительского и врачебного интервалов); 2) родительский интервал — время между датой появления первых симптомов и первой врачебной консультацией; 3) врачебный интервал — от первой врачебной консультации до постановки диагноза; 4) интервал начала лечения — период между датой окончательного диагноза и началом первой противоопухолевой терапии. Точками отсчета являлись соответственно даты появления первых симптомов РБ (оценивались родителями), первичного обращения за медицинской консультацией, постановки диагноза офтальмологом/онкологом, начала специализированной терапии в НИИ ДООГ. Диагностический интервал, являясь индикатором своевременной диагностики, классифицировали как своевременный при длительности до 30 дней и отсроченный — свыше 30 дней. Для РБ дата диагноза определялась, как дата первого рентгенодиагностического исследования. Врачебный интервал считали своевременным при его длительности не более 20 дней, а интервал начала лечения не должен был превышать 15 дней согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”» [13]. Относительно временных интервалов проанализированы следующие параметры: пол, возраст пациента на момент постановки диагноза, первый симптом заболевания, интраокулярная распространенность процесса согласно АВС-классификации [14], расстояние от места проживания пациента до НИИ ДООГ.

Международная классификация интраокулярной РБ по системе АВС была предложена в Амстердаме в 2001 г. в целях определения возможности и видов органосохраняющего лечения в зависимости от групповой принадлежности РБ, в случае двустороннего поражения — для каждого глаза отдельно, от ранней стадии заболевания (группа А) до поздней стадии заболевания (группа Е). Единицей классификации является глаз. Буквы обозначают разные уровни классификации. Глаза группы А имеют самый низкий риск неудачи лечения, тогда как глаза группы Е — самый высокий риск. Другие группы имеют промежуточный риск между группами А и Е.

Группа А — малые интратетинальные опухоли с максимальным размером ≤ 3 мм, расположенные не ближе чем в 1,5 мм от диска зрительного нерва и в 3 мм от центральной ямки.

Группа В — прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухолеассо-

циированной субретинальной жидкости менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения.

Группа С — дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве в > 3 мм и в < 6 мм от основания опухоли.

Группа D — диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве, в ≥ 3 мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости в > 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

Группа Е — наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза.

Для дальнейшего анализа глаза с опухолевым процессом перегруппировали в локальную РБ (группы А и В) и местно-распространенную РБ (группы С, D и Е).

Величины диагностических интервалов были проанализированы с использованием однофакторного и многофакторного анализов для выявления корреляции с возрастом, полом, расстоянием до НИИ ДООГ, наличием события и исходом. Под событием подразумевались: первичная энуклеация глаза, увеличение первичного очага в размерах во время лечения — продолженный рост, распространение на новые участки стекловидного тела, метастазирование в отдаленные органы, появление нового опухолевого очага после завершения лечения (рецидив), смерть пациента.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием приложения статистической программы Statistics с применением традиционных (метод Манна–Уитни, Краскелла–Уолеса) статистических инструментов. Переменные с p -значением $< 0,05$ рассматривались как детерминанты задержки диагноза. Проводился расчет среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего арифметического значения (m), минимальных ($\min$) и максимальных ($\max$) значений, медианы (Me) и интерквартильного размаха, многофакторный регрессионный анализ Сох. Для расчета общей и бессобытийной выживаемости глаз использовался статистический метод Каплана–Майера. Поскольку РБ в 95 % случаев заболевают дети младшего возраста [9], были выделены 2 возрастные группы: ≤ 1 года, старше 1 года.

Расстояния до НИИ ДООГ были получены с учетом места жительства на момент постановки диагноза. Для исследования расстояния распределили на 3 группы сравнения: $0 \leq 500$ км, $500-1500$ км и > 1500 км.

Результаты

В табл. 1 приведена характеристика 197 пациентов с РБ (104 мальчика, 93 девочки), которым был выставлен диагноз в возрасте от 0 до 8 лет с Ме 1 год. Монокулярную форму РБ диагностировали в 67 % случаев ($n = 132$), бинокулярную – в 33 % ($n = 65$). Интраку-

лярных РБ было 96 % ($n = 189$), экстраокулярных – всего 4 % ($n = 8$). В табл. 2 приведена характеристика глаз с односторонним и двусторонним процессом. В 32 % ($n = 84$) – это ранние, локальные РБ групп А и В, а 67,9 % случаев ($n = 178$) процесс был местно-распространенным – группы С, D и E, из которых большинство случаев РБ составляла неблагоприятная группа E.

Ме родительского, врачебного и диагностического интервалов составили 8, 20 и 39 дней соответственно. Ме интервала начала лечения в НИИ ДООГ – 15 дней (табл. 3).

Таблица 1. Первичная характеристика пациентов с РБ в исследуемой группе

Table 1. Primary characteristics of RB patients in the study group

Критерий Criteria	n	%
Пол Gender		
мальчики boys	104	52,8
девочки girls	93	47,2
Возраст Age		
до года infant < 1	97	49,2
≥ 1 года infant ≥ 1	100	50,8
Латеральность Laterality		
левый глаз left eye	71	36,0
правый глаз right eye	61	31,0
билатерально bilaterally	65	33,0
Группа Group		
A	0	0
B	30	15,2
C	24	12,2
D	56	28,4
E	87	44,2
Всего Total	197	100

Таблица 2. Первичная характеристика глаз пациентов с РБ в исследуемой группе

Table 2. Primary characteristics of the eyes of patients with RB in the study group

Критерий Criteria	n	%
Пол Gender		
мальчики boys	135	51,5
девочки girls	127	48,5
Возраст Age		
до года infant < 1	142	54,2
≥ 1 года infant ≥ 1	120	45,8
Латеральность Laterality		
левый глаз left eye	137	52,3
правый глаз right eye	125	47,7
Группа Group		
A	10	3,8
B	63	24,0
C	31	11,8
D	63	24,0
E	95	36,3
Всего Total	262	100

Таблица 3. Ме временных интервалов в днях

Table 3. Medians of time intervals in days

Показатель Indicator	Интервалы Intervals			
	родительский parent's	врачебный doctor's	диагностический diagnostic	начала лечения start of treatment
Me Median	8	20	39	15

Средний возраст пациентов при постановке диагноза РБ совпал с Ме и составил 1 год. Диагностический интервал у детей до 1 года составил в 51,7 дня (Ме – 32), у детей ≥ 1 года – 110,8 дня (Ме – 50). Исследование показало, что дети ≥ 1 года подвержены более высокому риску несвоевременной диагностики, чем младенцы до года (табл. 4). Возраст ребенка влиял и на сроки обращения родителей к врачу ($p = 0,0015$). В среднем через 19 дней (Ме – 3) после распознавания первых симптомов РБ родители младенцев до года обращались к врачу, через 48 дней (Ме – 10) – с детьми старше года (см. табл. 4). Не было корреляции врачебного интервала и интервала начала лечения с возрастом пациента ($p = 0,6937$ и $p = 0,1598$) (см. табл. 4).

Пациенты начинали специализированное лечение в НИИ ДООГ в среднем через 20 дней после постановки диагноза независимо от возраста с Ме 15 дней для детей до года и 16 дней для детей ≥ 1 года. Пол пациента с РБ достоверно коррелировал с диагностическим ($p \leq 0,0071$) и врачебным интервалами: мальчикам диагноз выставлялся с задержкой – в среднем через 94 дня (Ме – 51,5), девочкам – через 67,8 дней (Ме – 32). С величиной врачебного интервала 42 дня (Ме – 13 дней) для девочек, 53 дня (Ме – 25) для мальчиков ($p = 0,0197$). Пол не влиял на родительский интервал и интервал начала лечения ($p = 0,4127$ и $p = 0,1912$ соответственно) (табл. 5).

Таблица 4. Возраст пациентов в годах и временные интервалы в днях

Table 4. Patient's age in years and time intervals in days

Показатель Indicator	Интервалы Intervals							
	родительский parent's		врачебный doctor's		диагностический diagnostic		начала лечения start of treatment	
Возраст Age	< 1	≥ 1	< 1	≥ 1	< 1	≥ 1	< 1	≥ 1
n	97	100	97	100	97	100	97	100
Минимум Min	0	0	0	0	0	0	0	2
Нижний квартиль Lower quartile	1	2	6	6	14	19,8	8	11
Ме Median	3	10	20	19,5	32	50	15	16,5
Среднее Mean	19,3	47,9	32,4	62,9	51,7	110,8	19,9	20,6
Верхний квартиль Upper quartile	10	47,8	40	48,8	65	117,5	23	25
Максимум Max	330	681	251	673	343	721	224	97
p (критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney test)	0,0015		0,6937		0,0067		0,1598	

Таблица 5. Пол пациентов и временные интервалы в днях

Table 5. Patient's gender and time intervals in days

Показатель Indicator	Интервалы Intervals							
	родительский parent's		врачебный doctor's		диагностический diagnostic		начала лечения start of treatment	
n	93	104	93	104	93	104	93	104
Минимум Min	0	0	0	0	1	0	0	1
Нижний квартиль Lower quartile	1	1	6	8,8	14	20,8	10	9
Ме Median	5	10	13	25	32	51,5	14	16
Среднее Mean	26	40,8	41,8	53,3	67,8	94,1	20,8	19,9
Верхний квартиль Upper quartile	21	31	30	57	75	95	24	23,5
Максимум Max	330	681	673	632	683	721	224	71
p (критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney test)	0,1912		0,0197		0,0071		0,4127	

Статистически значимыми были различия во всех временных интервалах в зависимости от первого симптома РБ. В нашем исследовании у 47 % ($n = 92$) пациентов самым частым первым проявлением РБ была лейкокория, по поводу которой родители обращались к врачу в среднем через 42 дня ($Me - 10$), по поводу косоглазия — через 54 дня ($Me - 15$), 22,8 % ($n = 45$) пациентов. При посещении врача с жалобами на косоглазие диагностический интервал значительно превышал 40 дней ($p < 0,0001$), $Me - 91$. И только профилактический медицинский осмотр минимизировал сроки диагностического интервала у 20 % ($n = 40$) пациентов (табл. 6, 7). По результатам международного многоцентрового анализа (с активным участием НИИ ДОиГ), в котором был проанализирован 4351 случай РБ, за период с июня 2017 г. по декабрь 2018 г. наиболее частым ее клиническим проявлением была лейкокория (62,8 %), а косоглазие встречалось в 10,2 % наблюдений [15].

Статистический анализ доступности лечения для пациентов из разных субъектов Российской Федерации показал, что расстояние до НИИ ДОиГ не влияло на длительность временных интервалов.

У далеко живущих пациентов (> 1500 км) среднее значение диагностического интервала составило 82,1 дня ($Me - 39$), у близко живущих ($0 \leq 500$ км) — 54 дня ($Me - 32$), для пациентов, которые жили дальше от Москвы, риск задержки не был увеличен (табл. 8, 9).

Родительский интервал оказался статистически значим ($p = 0,0001$) для распространенности процесса: со средним значением 17 дней и Me 1 день для локализованной РБ (группы А и В), 37 дней с Me 9 дней для местно-распространенной РБ (группы С, Д и Е) (табл. 10). Распространенность РБ достоверно зависела от величины диагностического интервала ($p = 0,0149$): для локализованной РБ Me составила 30 дней и 41 день — для местно-распространенной РБ (табл. 11). Не выявлено статистически достоверной значимости врачебного интервала для групп РБ (табл. 12).

В нашем исследовании показатели общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости больных были на уровне 99 % и 72 % соответственно (рис. 1). ОВ и БСВ глаз пациентов исследуемой группы составили 71 % и 55 % соответственно (рис. 2). БСВ глаз не зависела от длительности родительского интервала ($p = 0,4781$), но оказалась зависима от врачебного

Таблица 6. Первый симптом и временные интервалы в днях

Table 6. First symptom and time intervals in days

Симптом Symptom	Интервалы Time intervals		
	родительский parent's	врачебный doctor's	диагностический diagnostic
Косоглазие Strabismus	54 ($Me - 15$) 54 (Median - 15)	91,5 ($Me - 34$) 91.5 (Median - 34)	145 ($Me - 91$) 145 (Median - 91)
Лейкокория Leukocoria	42 ($Me - 10$) 42 (Median - 10)	46 ($Me - 20$) 46 (Median - 20)	88 ($Me - 42,5$) 88 (Median - 42.5)
Гиперемия Hyperemia	6 ($Me - 1,5$) 6 (Median - 1.5)	21,7 ($Me - 12$) 21.7 (Median - 12)	27 ($Me - 16$) 27 (Median - 16)
Профилактический осмотр Prophylactic examination	1,5 ($Me - 1$) 1.5 (Median - 1)	20 ($Me - 13,5$) 20 (Median - 13.5)	21,8 ($Me - 17$) 21.8 (Median - 17)
p (критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney test)	0,0001	0,017	0,0001

Таблица 7. Первый симптом РБ и диагностический интервал в днях

Table 7. The first symptom of RB and the diagnostic interval in days

Симптом Symptom	Число случаев Number of cases	Длительность интервала Interval duration		Критерий χ^2 χ^2 test
		≤ 40 дней ≤ 40 days	> 40 дней > 40 days	
Косоглазие Strabismus	45 (23,0 %)	11 (10,7 %)	34 (36,2 %)	$< 0,0001$
Лейкокория Leukocoria	92 (46,7 %)	46 (44,7 %)	46 (48,9 %)	0,5479
Гиперемия Hyperemia	10 (5,0 %)	6 (5,8 %)	4 (4,3 %)	0,6161
Профилактический осмотр Prophylactic examination	40 (20,3 %)	35 (34,0 %)	5 (5,3 %)	$< 0,0001$
Другие симптомы Other symptoms	10 (5,0 %)	5 (4,9 %)	5 (5,3 %)	0,7125
Всего Total	197	103	94	

Таблица 8. Временные интервалы и расстояние до НИИ ДОУГ

Table 8. Time intervals and distance to Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Показатель Indicator	Расстояние, км Distance, km	Родительский интервал Parent's interval			Врачебный интервал Doctor's interval		
		< 500	500–1500	≥ 1500	< 500	500–1500	≥ 1500
n		69	79	49	69	79	49
Минимум Min		0	0	0	0	0	0
Нижний квартиль Lower quartile		1	1	1	6	5,5	9
Me Median		10	5	8	17	21	22
Среднее Mean		22,9	34,5	48,2	31,1	71,1	33,9
Верхний квартиль Upper quartile		30	31	28	31	56	43
Максимум Max		347	330	681	256	673	275
p (критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney test)		0,9651			0,5061		

Таблица 9. Временные интервалы и расстояние до НИИ ДОУГ

Table 9. Time intervals and distance to Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Показатель Indicator	Расстояние, км Distance, km	Диагностический интервал Diagnostic interval			Интервал начала лечения Start of treatment interval		
		< 500	500–1500	≥ 1500	< 500	500–1500	≥ 1500
n		69	79	49	69	79	49
Минимум Min		0	0	0	2	0	3
Нижний квартиль Lower quartile		17	18	15	9	10	8
Me Median		32	50	39	15	15	14
Среднее Mean		54	105,6	82,1	17,8	22,7	20,4
Верхний квартиль Upper quartile		61	125,5	84	21	26	25
Максимум Max		395	683	721	70	224	77
p (критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney test)		0,0711			0,8668		

Таблица 10. Родительский интервал в днях и группы РБ, p = 0,0001

Table 10. Parent's interval in days and RB groups, p = 0.0001

Группы РБ RB groups	Показатель Indicator					
	Мин Min	Нижний квартиль Lower quartile	Me Median	Среднее Mean	Верхний квартиль Upper quartile	Максимум Max
A, B	0	1	1	16,6	10	347
C, D, E	0	1	9	36,9	31	681

Таблица 11. Врачебный интервал в днях и группы РБ, p = 0,7940

Table 11. Doctor's interval in days and RB groups, p = 0.7940

Группы РБ RB groups	Показатель Indicator					
	Мин Min	Нижний квартиль Lower quartile	Me Median	Среднее Mean	Верхний квартиль Upper quartile	Максимум Max
A, B	0	6	16	41	43	532
C, D, E	0	6	20	49,3	40	673

интервала ($p = 0,0167$). При длительности врачебного интервала < 40 дней БСВ глаз была $57 \pm 4 \%$, при его длительности > 40 дней – $33 \pm 8 \%$. При диагности-

ческом интервале < 40 дней БСВ глаз – $58 \pm 5 \%$, при его длительности > 40 дней – $42 \pm 6 \%$ ($p = 0,0394$) (рис. 3, 4).

Таблица 12. Диагностический интервал в днях и группы РБ

Table 12. Diagnostic interval in days and RB groups

Группы РБ RB groups	Показатель Indicator	Мин Min	Нижний квартиль Lower quartile	Ме Median	Среднее Mean	Верхний квартиль Upper quartile	Максимум Max
A, B		0	10	30	57,5	61	537
C, D, E		0	19	41	86,2	95	721

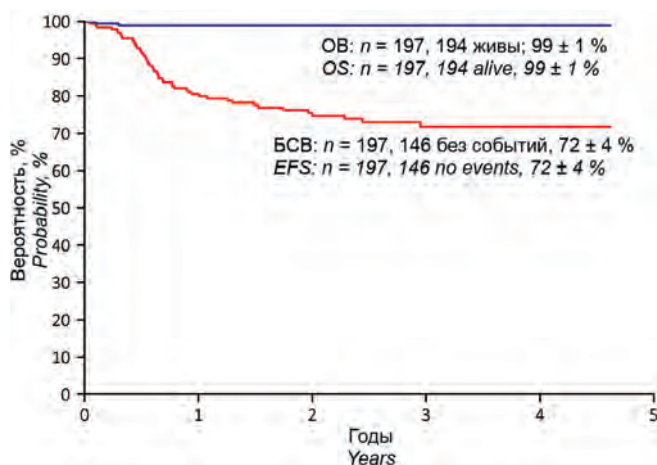


Рис. 1. ОВ и БСВ пациентов с РБ исследуемой группы

Fig. 1. Overall (OS) and event-free (EFS) survival of patients with RB in the study group

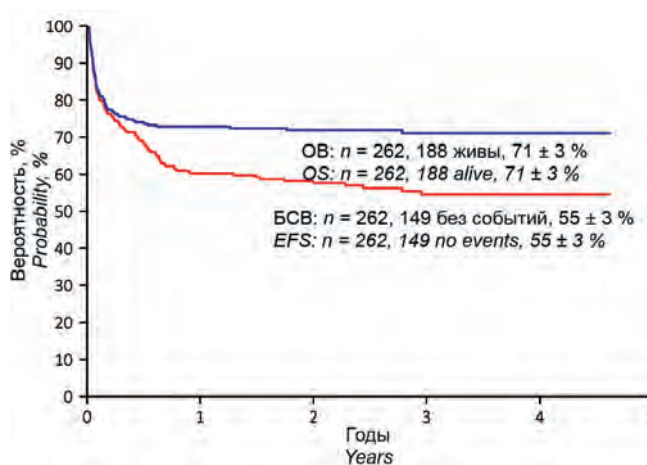


Рис. 2. ОВ и БСВ глаз пациентов с РБ исследуемой группы

Fig. 2. OS and EFS of the eyes of patients with RB in the study group

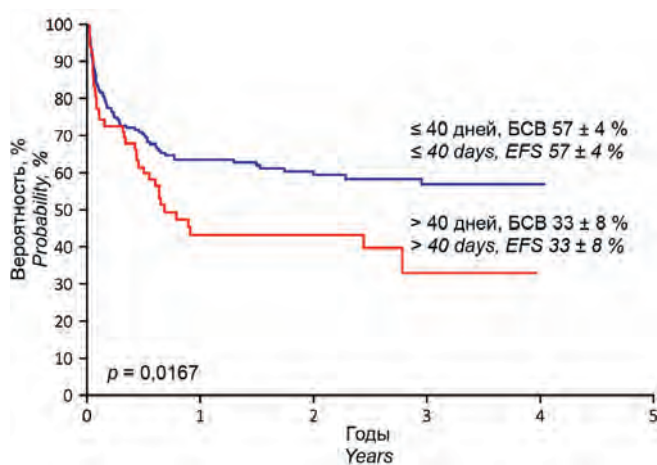


Рис. 3. БСВ глаз пациентов с РБ и врачебный интервал

Fig. 3. EFS of the eyes of patients with RB and doctor's interval

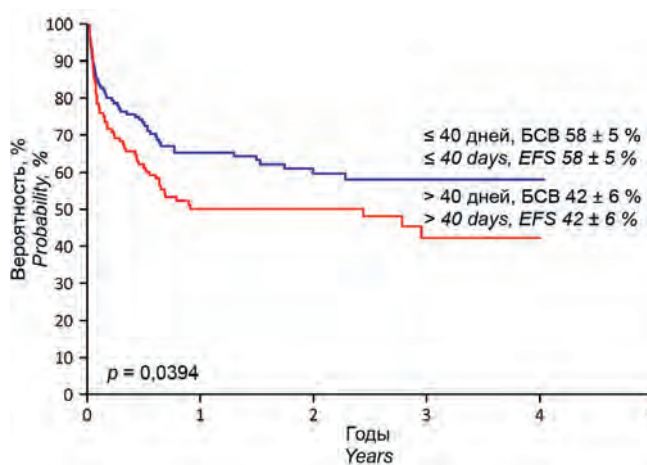


Рис. 4. БСВ глаз пациентов с РБ и диагностический интервал

Fig. 4. EFS of the eyes of patients with RB and the diagnostic interval

Многофакторный анализ показал зависимость БСВ глаз пациентов с РБ от распространенности процесса ($p < 0,0001$) и длительности врачебного интервала ($p = 0,0274$) независимо от возраста пациента (табл. 13).

Таблица 13. Анализ выживаемости глаз пациентов с РБ (регрессионный анализ Cox)

Table 13. Analysis of eye survival in patients with RB (Cox regression analysis)

Показатель <i>Indicator</i>	Относительный риск <i>Relative risk</i>	95 % доверитель- ный интервал <i>95 % confidence interval</i>	<i>p</i>
Возраст, годы <i>Age, years</i>			
< 1	1		
≥ 1	1,3454	0,93–1,95	0,1191
Врачебный интервал <i>Doctor's interval</i>			
≤ 40 дней <i>≤ 40 days</i>	1		
≤ 40 дней <i>≤ 40 days</i>	1,5575	1,05–2,31	0,0274
Группы <i>Groups</i>			
локальная РБ <i>local RB</i>	1		
местно-рас- пространен- ная РБ <i>locally widespread RB</i>	4,8044	2,57–8,99	< 0,0001

Обсуждение

Ме диагностического интервала у пациентов исследуемой группы составила 39 дней, что превышает допустимые 30 дней и дает нам право говорить о несвоевременной диагностике РБ. Более короткий родительский интервал был независимо связан с возрастом: дети до года в 3 раза раньше попадали на осмотр к врачу-специалисту, чем дети старше года, в связи с этим заболевание у них было выявлено лишь с небольшой задержкой в 2 дня. Это сопоставимо с результатами зарубежных исследований [16]. У пациентов старше года мы получили диагностический интервал, равный 50 дням, что свидетельствует о задержке диагноза. Не выявлено достоверной корреляции врачебного интервала, интервала начала лечения и возраста пациента. Еще одним важным критерием своевременно начатого лечения служит интервал между датой окончательного диагноза и началом специальной терапии. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”», этот интервал

не должен превышать 14 дней. По результатам нашего исследования все пациенты с РБ своевременно начинали лечиться в НИИ ДГО с Ме 15 дней для детей до года с небольшой задержкой (Ме – 16,5 дня) для детей старше года. Диагноз мальчикам выставляли с задержкой (врачебный интервал – 25 дней), девочкам – своевременно (врачебный интервал – 13 дней). Необычность первого симптома РБ влияла на сроки консультации родителей с врачом и постановки диагноза [16]. Временные интервалы были значительно короче при лейкокории и гиперемии. При косоглазии время диагностического интервала превышало 40 дней, что является несвоевременным. При ранней диагностике РБ с диагностическим интервалом ≤ 30 дней мы получили локализованные группы РБ (А и В). Длительность родительского интервала влияла на распространенность процесса, чем позже родитель обращался к врачу, тем более распространенную группу РБ (С, Д, Е) получали у пациента. Профилактический осмотр детей позволял выявлять РБ на более ранней стадии с минимальным диагностическим интервалом. По данным международных публикаций, раннее клиническое обнаружение не всегда возможно на ранней стадии онкологического заболевания [17]. Расстояние до онкологического центра не влияло на временные интервалы в нашей работе и в публикациях других авторов [18]. А в исследовании М. Naimi et al. [19] оно было переменной с наибольшим влиянием. БСВ зависела от врачебного и диагностического интервалов, при более короткой задержке прогноз был лучше.

Заключение

В результате серьезной подготовительной работы с госпитальным канцер-регистром и данными базы была сформирована выборка пациентов с РБ, которая позволила провести данное исследование. Продемонстрирована возможность применения унифицированного госпитального канцер-регистра НИИ ДГО на практике. Выявлены и оценены факторы, влияющие на задержку диагностики и начала терапии больных детского возраста с РБ. Возраст, пол пациента, первые симптомы заболевания можно считать предикторами несвоевременной диагностики РБ, которая по-прежнему остается проблемой, требующей постоянного обучения врачей первичного звена и соблюдения установленной частоты профилактических медицинских осмотров. Важно обращать внимание родителей на первые симптомы РБ не только у детей до года, но и у детей старшего возраста, а также повышать их осведомленность о первых симптомах заболевания. На сегодняшний день нельзя назвать наиболее отстающие субъекты по срокам диагностики и начала противоопухолевого лечения детей с РБ, так как расстояние до НИИ ДГО никак не влияло на временные интервалы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демографический ежегодник России 2020, статистический сборник. РОССТАТ. [Электронный ресурс]: https://gks.ru/bgd/regl/b20_13/Main.htm (дата обращения 10.12.2021). [Demographic Yearbook of Russia, 2020. ROSSTAT. [Electronic resource]: https://gks.ru/bgd/regl/B19_16/Main.htm (appeal date 10.12.2021). (In Russ.)].
2. Dang-Tan T., Franco E.L. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer*. 2007;110(4):703–13. doi: 10.1002/cncr.22849.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., Чиссов В.И., Балашов П.Ю., Лутковский А.С., Савинов В.В. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ. Российский медицинский журнал. 2015;21(2):4–9. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Aleksandrova L.M., Chissov V.I., Balashov P.Yu., Lutkovskii A.S., Savinov V.V. The development of oncological care in the Russian Federation in view of implementation of public programs. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2015;21(2):4–9. (In Russ.)].
4. Mehta M., Sethi S., Pushker N., Kashyap S., Sen S., Bajaj M.S., Ghose S. Retinoblastoma. *Singapore Med J*. 2012;53(2):128–35; quiz 136. PMID: 22337189.
5. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
6. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия. 2014;1:7–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Onkopediatriya = Oncopediatria*. 2014;1:7–12. (In Russ.)].
7. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., Mallipatna A., Kivelä T.T., Zhang C., Zhao J., Wilson M.W., Brenna R.C., Burges M., Kim J., Khetan V., Ganesan S., Yarovoy A., Yarovaya V., Kotova E., Yousef Y.A., Nummi K., Ushakova T.L., Yugay O.V., Polyakov V.G., Ramirez-Ortiz M.A., Esparza-Aguilar E., Chantada G., Schaiquevich P., Fandino A., Yam J.C., Lau W.W., Lam C.P., Sharwood P., Moorthy S., Long Q.B., Essuman V.A., Renner L.A., Semenova E., Català J., Correa-Llano G., Carreras E., American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force. Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage. *Ophthalmology*. 2020;127(12):1733–46. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.05.051.
8. Wieland R., Lohmann D., Schüler A., Bornfeld N., Havers W. Retinoblastom. *Die Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2004. Pp. 1697–707. doi: 10.1007/978-3-662-06670-6-70.
9. Balmer A., Zografos L., Munier F. Diagnosis, and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006;25:5341–9. doi: 10.1038/sj.onc.1209622.
10. Kiss S., Leiderman Y., Mukai S. Diagnosis, classification, and treatment of retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(2):135–47. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181693670.
11. Rivas-Perea P., Baker E., Hamerly G., Shaw B.F. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical settings. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:110. doi: 10.1186/1471-2415-14-110.
12. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Михайлова Л.А. Достижения детской офтальмологии в Российской Федерации за 10 лет. Российская педиатрическая офтальмология. 2018;13(2):62–6. doi: 10.18821/1993-1859-2018-13-2-62-66. [Katargina L.A., Arestova N.N., Michaylova L.A. Achievements of pediatric ophthalmology of the Russian Federation for 10 years. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2018;13(2):62–6. (In Russ.)].
13. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н (ред. от 02.09.2013) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (Зарегистрировано в Минюсте России 22.03.2013 № 27833). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 31.10.2012 No. 560n (as amended on 02.09.2013) «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of “pediatric oncology”» (Registered with the Ministry of Justice of Russia 22.03.2013 No. 27833). (In Russ.)].
14. Murphree A.L. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):41–53. doi: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.
15. Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Gole G.A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
16. Loh A.H.P., Ha C., Chua J.H.Y., Seow W.T., Chan M.Y., Tan A.M., Chui C.H. Delays in Diagnosis of Pediatric Solid Tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(10):734–8. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b78725.
17. Berhane A., Hailu T., Mulugeta A. Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):478. doi: 10.1186/s12887-019-1848-1.
18. Klein-Geltink J.E., Pogany L.M., Barr R.D., Greenberg M.L., Mery L.S. Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(4):318–27. doi: 10.1002/pbc.20156.
19. Haimi M., Peretz Nahum M., Ben Arush M.W. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(1):37–48. doi: 10.1080/pho.21.1.37.48.

Статья поступила в редакцию: 11.05.2021. Принята в печать: 12.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 11.05.2021. Accepted for publication: 12.12.2021.

Роль хирургического лечения при IV стадии аденокортикального рака

А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Александр Сергеевич Тёмный krooyk93@gmail.com

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая высокозлокачественная опухоль с плохим долгосрочным прогнозом, при которой хирургическое лечение является наиболее эффективным методом, а радикальная резекция — наиболее часто упоминаемым прогностическим фактором при оценке долгосрочной выживаемости. Метастатический АКР ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость в этой группе больных колеблется от 0 до 17 %. На настоящий момент нет единого мнения о роли и оптимальном объеме хирургического лечения при диссеминированной стадии АКР.

Цель исследования — представить анализ результатов хирургического лечения при диссеминированной форме АКР у детей и определить факторы развития локального рецидива.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты данные 10 пациентов (средний возраст — 5,8 (1,5–15,1) года) с IV стадией АКР. В 6 (60 %) случаях имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 4 (40 %) пациентов. Макроскопически (R1) и микроскопически (R0) полные резекции проведены у 8 (80 %) и 5 (50 %) больных соответственно. Средний объем удаленной опухоли составил 538 (112–1397) см³. Все пациенты в послеоперационном периоде получили терапию митотаном. В 8 (80 %) случаях в комбинации с химиотерапией (ХТ) по схеме EDP-M (этопозид, доксорубин, цисплатин, митотан).

Результаты. Двое (20 %) из 10 пациентов живы с признаками прогрессирования заболевания в сроки 14,1 и 28,8 мес. Средний срок наблюдения составил 21,8 (10,4–33,9) мес, а средний срок до прогрессирования от момента диагноза — 11,3 (6,4–17,9) мес. Риск развития локального рецидива в первые 8 мес от операции — 33,3 % в группе R0 против 100 % в группе R1/R2. У 7 больных, получивших 2 курса EDP-M и более, продолжительность жизни от постановки диагноза составила 24,9 (10,4–33,9) мес против 14,4 (11,4–17,7) мес в группе больных (n = 3), не получивших ХТ или только 1 курс EDP-M (p = 0,02). Общая 2- и 5-летняя выживаемость в нашем исследовании составила 57,1 % и 0 % соответственно.

Заключение. Радикальная операция (R0) достоверно снизила риск и частоту развития локального рецидива при IV стадии АКР. Проведение терапии EDP-M не оказало влияния на неблагоприятный прогноз заболевания, однако положительно сказалось на продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, химиотерапия, дети, радикальная операция, метастазы

Для цитирования: Тёмный А.С., Казанцев А.П., Керимов П.А., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Роль хирургического лечения при IV стадии аденокортикального рака. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):31–8.

The role of surgical treatment in stage IV adrenocortical cancer

A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva

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

Introduction. Adrenal cortical carcinoma (ACC) is a rare cancer with a very poor prognosis. Surgery remains the best treatment modality for adrenocortical carcinoma in the early stages. The appropriate treatment for metastatic ACC is not well established, and the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy, is not proven. Five-year survival for patients with stage IV tumors ranged from 0 to 17 %. The data regarding the effectiveness of surgery in the management of metastatic tumor remain scarce.

Aim of the study — to present our results of surgical treatment for metastatic ACC in children and to determine the risk factors of local relapse.

Materials and methods. The results of treatment of 10 patients with a median age of 5.8 (1.5–15.1) years with stage IV ACC were retrospectively analyzed. The tumors were hormone-producing in 6 of 10 cases. Four (40 %) patients experienced a Cushing syndrome. Primary tumor resection R1 and R0 was performed in 8 (80 %) and 5 (50 %) patients respectively. The median volume of resected tumor was 183 (3.6–1608) cm³. All patients received mitotane combined in 80 % with systemic chemotherapy consisted of etoposide, doxorubicin, cisplatin (EDP-M).

Results. Two (20 %) of 10 patients are alive with tumor in 14.1 and 28.8 months respectively. The median follow-up in the whole group was 21.8 (10.4–33.9) months and the median period to disease progression was 11.3 (6.4–17.9) months. The risk of local relapse in the first 8 months after surgery was 33.3 % vs. 100 % in R0 and R1/R2 groups respectively. The period from diagnosis to death from tumor progression was significantly longer in 7 patients with 2 and more EDP-M courses compared to 3 patients who received one EDP-M or no further treatment (24.9 vs. 14.4 months, p = 0.02). Two and five-year overall survival were 57.1 % and 0 % respectively.

Conclusion. The radical surgical resection (R0) significantly reduced the risk and incidence of local relapse in children with stage IV ACC. Adjuvant EDP-M therapy did not affect the unfavorable prognosis of the disease, but positively influenced life expectancy of patients with disseminated ACC.

Key words: adrenal cortical carcinoma, chemotherapy, children, complete resection, metastasis

For citation: Temnyy A.S., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. The role of surgical treatment in stage IV adrenocortical cancer. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):31–8.

Информация об авторах

А.С. Темный: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

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

Information about the authors

A.S. Temnyy: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

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

P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

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

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

А.С. Темный: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

А.П. Казанцев, П.А. Керимов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.S. Temnyy: article design development, reviewing publications on the topic of the article, collecting data, analyzing scientific material, analyzing the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: reviewing publications on the topic of the article, scientific edition of the article

M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая высококачественная опухоль с плохим долгосрочным прогнозом, при которой хирургическое лечение является наиболее эффективным методом лечения, а радикальная резекция — наиболее часто упоминаемым прогностическим фактором при оценке долгосрочной выживаемости [1–3]. Метастатический АКР ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость в этой группе больных колеблется от 0 до 17 % [3–6]. На настоящий момент нет единого мнения о роли и оптимальном объеме хирургического вмешательства при диссеминированной стадии АКР. В этой статье мы сообщаем о результатах оперативного лечения пациентов в возрасте до

18 лет с IV стадией АКР, наблюдаемых в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) с 2008 по 2020 г.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 10 пациентов: 5 (50 %) девочек и 5 (50 %) мальчиков с гистологически доказанным диссеминированным АКР. Все дети получали лечение и/или находились под наблюдением в НИИ ДОиГ. Диагноз диссеминированного АКР был им выставлен в период с октября 2008 г. по январь 2020 г. Средний возраст пациентов — 5,8 (1,5–15,1) года, в 6 (60 %) случаях возраст больных составил ≤ 4 лет на момент постановки диагноза.

Диагностика базировалась на методах радиологической визуализации, включающих компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию грудной и брюшной полостей, малого таза с контрастным усилением, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. В обязательном порядке, независимо от наличия клинических проявлений, проводилась оценка гормонального профиля: определение кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), дигидроэпиандростерона (ДГЭА) и тестостерона. При определении уровней утреннего кортизола и АКТГ выполнялся дексаметазоновый тест. Уровни ренина и альдостерона определялись в случае наличия клинической артериальной гипертензии любой степени. Другие гормоны — в зависимости от наличия соответствующих клинических симптомов у пациента. В целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой исследовалась суточная моча на метанефрин и норметанефрин. Объем опухоли при первичном обследовании в среднем составил 525,2 (105–1376) см³, а средний максимальный размер опухоли по длиннику — 9,8 (5,9–14,6) см. В 6 (60 %) случаях имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 4 (40 %) пациентов (табл. 1).

В 5 (50 %) случаях наблюдались изолированные легочные метастазы (у 1 пациента — 2 метастаза в правом легком, у 4 — двустороннее поражение), в 2 (20 %) наблюдениях диагностированы метастазы в обоих легких и печени. Множественные метастазы в печень наблюдались у 1 пациента. Еще двое имели опухолевое поражение обоих легких и костей, а также печени, брюшины и забрюшинных лимфатических узлов.

Все больные были прооперированы на 1-м этапе. Целью операции было максимально радикальное удаление первичной опухоли для предупреждения риска локального рецидива. В связи с неполным представлением данных при первичном патоморфологическом исследовании повторная оценка краев резекции, распространенности в соседние органы, состояния целостности псевдокапсулы опухоли, наличия инвазии в венозное русло и пораженности РЛУ проводилась у 5 (50 %) пациентов. Изучались как представленные готовые стекла, так и производилась дорезка парафиновых блоков в спорных случаях. Иммуногистохимически определялся уровень Ki-67, связанный с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом АКР.

В послеоперационном периоде всем пациентам планировалось проведение терапии митотаном по стандартным схемам в комбинации с ХТ. Схема цисплатин, доксорубин, этопозид, митотан (EDP-M) являлась базовой для всех больных. При прогрессировании опухоли в ряде случаев проводилась 2-я линия лекарственной терапии.

Таблица 1. Характеристики пациентов с АКР IV стадии и результаты лечения

Table 1. Characteristics of patients with stage IV ACC and treatment results

Показатели/группы <i>Indicators/groups</i>	Результаты <i>Results</i>
Число пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	10
Пол (м/ж) <i>Gender, m/f</i>	5 (50 %)/5 (50 %)
Средний возраст, годы <i>Average age, years</i>	5,8 (1,5–15,1)
≤ 4	6 (60 %)
> 4	4 (40 %)
Метастазы, <i>n</i> <i>Metastases, n</i>	
легкие <i>lungs</i>	5 (50 %)
печень <i>liver</i>	1 (10 %)
легкие + печень <i>lungs + liver</i>	2 (20 %)
легкие + кости <i>lungs + bones</i>	1 (10 %)
легкие + печень + брюшина + регионарные лимфатические узлы (РЛУ) <i>lungs + liver + peritoneum + regional lymph nodes</i>	1 (10 %)
Секретирующие опухоли, <i>n</i> <i>Secreting tumors, n</i>	8 (80 %)
Наличие связанных с секрецией симптомов/синдромов, в том числе, <i>n</i> <i>The presence of secretion-related symptoms/syndromes, including, n</i>	6 (75 %)
синдром Кушинга <i>Cushing's syndrome</i>	4 (50 %)
Отсрочка от диагноза до операции, мес <i>Delay from diagnosis to surgery, months</i>	5,3 (3,1–11)
Резекция, полная, <i>n</i> <i>Complete resection, n</i>	
макроскопическая, R1/R2 <i>macroscopic, R1/R2</i>	8 (80 %)
микроскопическая, R0 <i>microscopic, R0</i>	5 (50 %)
Средний объем удаленной опухоли, см ³ <i>Average volume of the removed tumor, cm³</i>	538 (112–1397)
Средний вес удаленной опухоли, г <i>Average weight of the removed tumor, g</i>	647,9 (119–1420)
Среднее количество Ki-67, % <i>Average Ki-67, %</i>	21,9 (6,0–42,0)
Терапия, <i>n</i> <i>Therapy, n</i>	
химиотерапия (ХТ) <i>chemotherapy</i>	8 (80 %)
митотан <i>mitotane</i>	10 (100 %)
Исходы, <i>n</i> <i>Outcomes, n</i>	
рецидивы локальные <i>local relapses</i>	6 (60 %)
прогрессирование <i>progression</i>	10 (100 %)
Средний срок наблюдения, мес <i>Average observation period, months</i>	21,8 (10,4–33,9)
Средний срок до прогрессирования от момента постановки диагноза, мес <i>Average time to progression from the moment of diagnosis, months</i>	11,3 (6,4–17,9)
Средний срок появления локального рецидива после операции, мес <i>Average time of local recurrence after surgery, months</i>	5,5 (3,1–7,9)
Риск появления локального рецидива, зависящий от радикальности операции <i>R0</i> <i>R1/R2</i>	<i>p</i> = 0,03 33,3 % 100 %

Пациентам с гормональными нарушениями глю-
кокортикоидного и минералокортикоидного обменов
проводилась коррекция симптомов в до- и послеопе-
рационном периодах совместно с врачом-эндокри-
нологом. В послеоперационном периоде особое вни-
мание уделялось предотвращению развития острой
надпочечниковой недостаточности, особенно у боль-
ных с синдромом Кушинга.

Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использо-
ванием статистического пакета SPSS-23.0. Корреля-
ционный анализ выполнен с использованием метода
кросс-табуляции. Кривые выживаемости построены
по методу Каплана–Майера. Оценка параметриче-
ских данных проводилась с использованием крите-
рия Стьюдента, непараметрических – по критерию
 χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопря-
женности признаков. Достоверность различий меж-
ду кривыми выживаемости оценивалась по методу
log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически
значимым.

Результаты

Период от момента обнаружения опухоли над-
почечника до проведения операции составил 5,3
(3–11) мес. Двое пациентов на предоперационном
этапе получили 2 и 3 курса ХТ EDP в целях сокраще-
ния объема опухоли и интервал от диагноза до опера-
ции у них составил 10 и 11 мес соответственно.

Во всех случаях была проведена лапаротомия
с последующей адреналэктомией (АЭ). Средний объ-
ем удаленной опухоли составил 538 (112–1397) см³,
а средний максимальный размер по длиннику –
10,3 (6,2–13,9) см. В 3 наблюдениях проведена
резекция печени (S6-7, S5-7 и S4a-7), в последнем
случае в связи с распространенностью процесса также
выполнена расширенная регионарная лимфодиссек-
ция. Нефрэктомия с регионарной лимфодиссекцией
произведена у 1 пациента с изолированным метаста-
тическим поражением легких (данные представлены
в табл. 2). У 1 больного с метастазами в правом легком
проведена торакотомия с удалением 2 опухолевых
очагов спустя 2 мес после удаления первичной опу-
холи и 1 курса ХТ по схеме EDP-M на фоне стабилиза-
ции процесса.

Согласно данным послеоперационного обследо-
вания и гистологическим заключениям макроско-
пически полная резекция первичной опухоли про-
изведена у 8 (80 %) пациентов, а микроскопически
полная – у половины больных (50 %). Не удалось
провести макроскопически радикальную операцию
у 2 детей с большими первичными размерами опухоли
(13 × 12,5 × 12,7 см и 13,8 × 13,9 × 13,5 см), несмотря
на расширенный характер оперативного вмеша-
тельства, включающего не только АЭ, но и ЛАЭ в обоих
случаях, а также резекцию нескольких сегментов
печени в 1 наблюдении.

При гистологическом исследовании в 60 % случаев
выявлено распространение АКР за пределы псев-
докапсулы. Инвазия в окружающие органы и ткани
и/или поражение РЛУ были выявлены у 5 (50 %)
пациентов. Вростание в ткань печени обнаружи-
валось в 3 случаях, почки – в 3 и поражение РЛУ –
в 3. В 1 наблюдении отмечалось поражение брюши-
ны. У 2 пациентов обнаружена инвазия опухолью
венозных сосудов. Показатель индекса Ki-67 в тканях
удаленного первичного АКР составил 21,9 (6,0–42,0).

Все пациенты в послеоперационном периоде полу-
чили терапию митотаном по стандартным схемам.
Восемь (80 %) из 10 – ХТ по схеме EDP-M. В 2 слу-
чаях ХТ не проводилась в связи с неудовлетворитель-
ным соматическим статусом пациентов, связанным
с быстрым прогрессированием метастазов в легких
и возникновением локального рецидива в сроки
3,4 мес и 7,1 мес после первичной операции. В сред-
нем пациенты в послеоперационном периоде полу-
чили 2,5 (1–4) курса EDP-M. У 1 больного ХТ была
прекращена после 1-го курса в связи с развившейся
тяжелой пневмонией и сепсисом на фоне длительной
гипоплазии кроветворения IV степени. Двум детям
в связи с прогрессированием процесса на фоне лече-
ния была проведена 2-я линия терапии, включающая
в 1 случае 1 курс гемцитабина и паклитаксела, а еще
в одном – 1 курс карбоплатина и эпирубицина.

Проявления токсичности митотана > II степени
наблюдались у 4 (40 %) пациентов и потребовали кор-
рекции доз препарата, а также назначения сопроводительной
терапии и гидрокортизона под контролем
уровней АКТГ и кортизола. У 2 больных наблюда-
лось развитие надпочечниковой недостаточности
(у 1 с тяжелой диареей), еще у 1 – неврологическая
симптоматика в виде нарушения координации и атак-
сии, и в 1 случае отмечено быстрое повышение трансаминаз
> 5–7 норм в сочетании с миалгией и мышечными
фасцикуляциями.

Гормональная активность опухоли была диагно-
стирована у 8 (80 %) пациентов по данным лабора-
торных исследований. В 6 (60 %) случаях имели
место клинические проявления избыточной секреции
гормонов, в 4 из них развился синдром Кушинга.
Чаще всего отмечалась секреция ДГЭА в комбина-
ции с тестостероном (39 %) и кортизола (25 %). Также
выявлено по 1 (12 %) случаю секреции тестостерона
в комбинации с альдостероном, ДГЭА в комбинации
с кортизолом и тестостероном, и кортизолом, тестос-
тероном и альдостероном соответственно.

На момент написания статьи 2 (20 %) из 10
пациентов живы с признаками ПЗ в сроки 14,1 мес
и 28,8 мес. В остальных 8 случаях АКР прогрессировал
и/или развился рецидив, что послужило причиной
смерти больных. Средний срок наблюдения составил
21,8 (10,4–33,9) мес, а средний срок до прогресси-
рования от момента диагноза – 11,3 (6,4–17,9) мес.
Проведение ХТ в комбинации с митотаном не оказало
влияния на неблагоприятный прогноз заболевания,

Таблица 2. Объем операции и результаты хирургического лечения пациентов с АКР IV стадии
Table 2. Scope of surgery and results of surgical treatment of patients with stage IV ACC

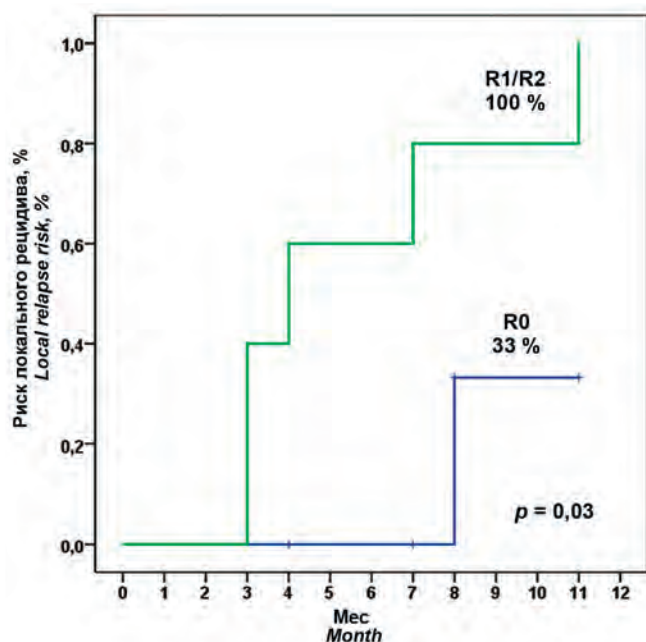
№ пациента Patient No.	Размер опухоли, см/объем, см ³ Tumor size cm/volume, cm ³	Метастазы Metastases	Резекция Resection		Объем операции Operation volume	Ki -67, %	Локальный рецидив Local relapse	Безрецидивный интервал после операции Disease-free interval after surgery	Исходы Outcomes
			макроскопическая macroscopic	микроскопическая microscopic					
1	11 × 8 × 6/274	LR	Да Yes	Да Yes	АЭ, резекция S6-7 печени Adrenalectomy, S6-7 liver resection	25	Нет No	—	Умер, прогрессирование заболевания (ПЗ), 26,1 мес Died, disease progression, 26.1 months
2	16 × 14 × 12/1397	LR, печень LR, liver	Да Yes	Да Yes	АЭ, резекция S5-7 печени Adrenalectomy, S5-7 liver resection	12	Нет No	—	Жив, ПЗ, 28,1 мес Alive, disease progression, 28.1 months
3	6,1 × 6 × 5,9/112	Печень Liver	Да Yes	Да Yes	АЭ Adrenalectomy	32	Нет No	—	Умер, ПЗ, 17,7 мес Died, disease progression, 17.7 months
4	6,5 × 6,5 × 7/154	Печень Liver	Да Yes	Да Yes	АЭ Adrenalectomy	10	Да Yes	—	Умер, ПЗ, 31,6 мес Died, disease progression, 31.6 months
5	7,2 × 7,2 × 7,5/202	R, плевро R, pleura	Да Yes	Нет No	АЭ, торакотомия справа, удаление 2 метастазов, 2 мес после 1-й операции Adrenalectomy, right thoracotomy, removal of 2 metastases, 2 months after the 1 st operation	17	Да Yes	7,3	Умер, ПЗ, 33,9 мес Died, disease progression, 33.9 months
6	13 × 12,5 × 12,7/1076	LR, кости LR, bones	Нет No	Нет No	АЭ, резекция S4a, S5-7 печени, ЛАЭ Adrenalectomy, S4a, S5-7 liver resection, lymphadenectomy	6	Да Yes	7,9	Умер, ПЗ, 26,8 мес Died, disease progression, 26.8 months
7	6,2 × 6,0 × 6,0/116	LR	Да Yes	Нет No	АЭ Adrenalectomy	30	Да Yes	3,4	Умер, ПЗ, 11,4 мес Died, disease progression, 11.4 months
8	13,8 × 13,9 × 13,5/1347	LR	Нет No	Нет No	АЭ, ЛАЭ Adrenalectomy, lymphadenectomy	15	Да Yes	7,1	Жив, ПЗ, 14,1 мес Alive, disease progression, 14.1 months
9	9,1 × 9,0 × 9,6/409	LR	Да Yes	Нет No	АЭ, нефрэктомия, ЛАЭ Adrenalectomy, nephrectomy lymphadenectomy	42	Да Yes	3,1	Умер, ПЗ, 16,5 мес Died, disease progression, 16.5 months
10	7,9 × 8,6 × 8,3/293	Печень, брюшина, забрюшинные лимфатические узлы Liver, peritoneum, retroperitoneal lymph nodes	Да Yes	Да Yes	АЭ Adrenalectomy	30	Да Yes	4,2	Умер, ПЗ, 10,4 мес Died, disease progression, 10.4 months

Примечание. L — левое легкое; R — правое легкое; ЛАЭ — лимфаденэктомия.

Note. L — left lung; R — right lung.

однако положительно сказалось на продолжительности жизни пациентов. В группе больных ($n = 7$), получивших 2 курса EDP-M и более, продолжительность жизни от постановки диагноза составила 24,9 (10,4–33,9) мес против 14,4 (11,4–17,7) мес в группе больных ($n = 3$), не получивших ХТ или получивших 1 курс EDP-M ($p = 0,02$).

Анализ частоты локальных рецидивов в зависимости от радикальности операции показал, что локальный рецидив развился у 1 (20 %) из 5 пациентов, которым была проведена гистологически подтвержденная R0-резекция первичной опухоли, против 100 % в группе больных с резекцией R1/R2 ($p = 0,03$). Риск развития локального рецидива в первые 8 мес от операции составил 33,3 % и 100 % соответственно (рисунок). Общая (ОВ) 2-летняя выживаемость в нашем исследовании составила 57,1 %.



Риск развития локального рецидива в зависимости от радикальности операции (R0-резекция против R1/R2), IV стадия

Risk of developing local relapse depending on the radicality of the operation (R0-resection vs. R1/R2), stage IV

Обсуждение

Хирургическое вмешательство является методом выбора при лечении локализованного и местно-распространенного АКР, от радикальности которого зависит прогноз заболевания. Однако в случае диссеминированного АКР до сих пор нет единой тактики в отношении показаний к хирургической операции и ее объему, а также к удалению отдаленных метастазов. Решения часто принимаются индивидуально в зависимости от объема первичной опухоли, степени инвазии в соседние органы, количества очагов метастатического поражения, наличия гормональной активности, прежде всего, гиперпродукции глюкокортикоидов. Как правило, от операции воздерживаются в случаях множественных метастазов в пределах одно-

го органа или при поражении нескольких областей. В подобных случаях рекомендуют проведение ХТ и/или лучевой терапии, которые могут рассматриваться как паллиативное лечение, способное продлить жизнь больным и лучше контролировать избыточную секрецию гормонов опухолью. Опубликованный в 2013 г. анализ лечения 97 пациентов с АКР IV стадии показал, что годовичная и 5-летняя ОВ пациентов после проведения хирургического вмешательства составили 54 % и 27,6 % соответственно. Тогда как только 16 % больных с диссеминированной опухолью, не получивших хирургического этапа лечения, пережили 1 год ($p < 0,01$). Проведение регионарной лимфодиссекции в этой группе пациентов было связано с улучшением ОВ при однофакторном анализе [7]. К сожалению, авторы не представили данные о соматическом и гормональном статусах больных в группах, объеме метастатического поражения среди прооперированных пациентов и детей, которым операция не была выполнена, а также о характере рецидива заболевания. В другом ретроспективном исследовании, включающем 23 пациента с IV стадией АКР, не было выявлено значимых различий в продолжительности жизни между группами больных с хирургическим вмешательством и без такового [8]. В. Allolio et al. также не выявили достоверного влияния резекции первичной опухоли на продолжительность жизни пациентов с IV стадией АКР и подчеркнули роль митотана в качестве 1-й линии терапии у этих больных [2].

В нашей работе было выявлено достоверное снижение частоты локальных рецидивов у микроскопически радикально прооперированных пациентов, что положительно сказалось на сроках прогрессирования, по сравнению с больными, прооперированными нерадикально (10 мес против 5,6 мес, $p = 0,025$). Радикальное удаление первичной опухоли у больных с единичными метастазами позволило эффективнее контролировать синдромы патологической гиперпродукции гормонов, включая синдром Кушинга, что положительно сказалось на течении послеоперационного периода и оказало позитивное влияние на результаты проводимой заместительной терапии, улучшив качество жизни пациентов. Однако радикальность операции не оказала влияния на исход заболевания и все больные спрессировали в течение первых 12 мес от операции. Полученные данные полностью совпадают с опубликованными ранее [6, 7, 9].

Митотан остается единственным лекарством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским исполнительным агентством по медицине (EMA) для лечения метастатического АКР. Однако при проведении монотерапии митотаном уровень объективных ответов составляет в лучшем случае 24 % [10]. В связи с этим активно изучается возможность проведения интенсивной ХТ у этого контингента пациентов, и разрабатываются эффективные схемы ее применения. Схема, включающая этопозид, док-

сорубицин и цисплатин в комбинации с митотаном (EDP-M), является наиболее перспективной. В проспективном многоцентровом исследовании II фазы с применением схемы EDP-M у 72 пациентов с АКР, которым не удалось провести радикальную операцию, отмечено 48,6 % положительных ответов (14 % полных и 86 % частичных ответов). Кроме того, радикальная хирургическая резекция резидуальной болезни стала возможной у 10 из 72 пациентов после 3–5 курсов ХТ, что привело к увеличению продолжительности жизни в этой группе больных [9]. Преимущество терапии EDP-M подтверждено по результатам первого международного рандомизированного исследования по лечению местно-распространенной и метастатической адренокортикальной карциномы (FIRM-ACT). В исследование были включены 304 пациента с метастатическим АКР, в нем проводилось сравнение курсов EDP-M с комбинацией митотан-стрептозотоцин (Sz-M) в качестве лечения 1-й или 2-й линий [11]. Было показано, что EDP-M связан с лучшей выживаемостью без прогрессирования и частотой объективного ответа по сравнению с Sz-M (5,0 мес против 2,1 мес, 23,2 % против 9,2 % соответственно).

В педиатрической практике Детская онкологическая группа (COG) в исследовании ARAR 0332 также изучала роль расширенной резекции АКР с лимфодиссекцией и последующим проведением 8 курсов EDP-M в выживаемости больных с метастатическим АКР [12]. Пятилетняя ОВ и безрецидивная выживаемость в этом исследовании, включающем 14 пациентов, составили 15,6 % и 7,1 % соответственно. Около трети больных не закончили программное лечение в связи с ПЗ или токсичностью терапии.

Наши данные также указывают на возможность достоверно увеличить период жизни пациентов с метастатическим АКР после хирургической резекции на

фоне проведения ХТ. Так, продолжительность жизни от постановки диагноза в группе больных, получивших 2 курса EDP-M и более, составила 24,9 (10,4–33,9) мес против 14,4 (11,4–17,7) мес в группе больных, не получивших ХТ или получивших 1 курс EDP-M ($p = 0,02$). При этом, как было отмечено выше, проведение только хирургического вмешательства и терапии митотаном не влияет на долгосрочную выживаемость, а общие результаты лечения в группе диссеминированных пациентов остаются неудовлетворительными. Аналогичные данные получены группой исследователей из Бразилии, которые проанализировали результаты комбинированной терапии 10 детей с АКР IV стадии. Пятилетняя ОВ составила 0 %, как и среди больных проанализированной нами группы [13].

Заключение

Таким образом, при планировании оперативного вмешательства при IV стадии АКР необходимо учитывать потенциальную резектабельность первичной опухоли, объем и распространенность метастатического компонента, наличие гиперсекреции гормонов, прежде всего, глюкокортикоидного ряда, скорость прогрессирования опухоли, а также опыт хирурга и наличие четкой последующей адъювантной программы лечения. Проведение терапии EDP-M кажется целесообразным и достоверно увеличивает продолжительность жизни детей и подростков с АКР IV стадии. При получении положительного ответа опухоли на фоне проведения ХТ с митотаном возможно проведение метастазэктомии, что в ряде случаев удлиняет безрецидивный интервал. Однако долгосрочный прогноз пациентов с метастатической формой АКР (как детей, так и взрослых) остается крайне плохим, несмотря на все применяемые способы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schulick R.D., Brennan M.F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:719–26. doi: 10.1007/s10434-999-0719-7.
- Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:273–87. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01881.x.
- Icard P., Goudet P., Charpenay C., Andreassian B., Carnaille B., Chapuis Y., Cougard P., Henry J.F., Proye C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001;25(7):891–7. doi: 10.1007/s00268-001-0047-y.
- Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., Budäus L., Shariat S.F., Guazzoni G., Montorsi F., Karakiewicz P.I. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
- Kerkhofs T.M., Verhoeven R.H., Van der Zwan J.M., Dieleman J., Kerstens M.N., Links T.P., Van de Poll-Franse L.V., Haak H.R. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.034.
- Kostiainen I., Hakaste L., Kejo P., Parviainen H., Laine T., Löyttyniemi E., Pennanen M., Arola J., Haglund C., Heiskanen I., Schalin-Jääntti C. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine.* 2019;65(1):166–74. doi: 10.1007/s12020-019-01918-9.
- Tran T., Liou D., Menon V., Nissen N. Surgical management of advanced adrenocortical carcinoma: a 21-year population-based analysis. *Am Surg.* 2013;79(10):1115–8. doi: 10.1177/000313481307901033.
- Dong D., Li H., Yan W., Ji Z., Mao Q. Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma. *Urol Int.* 2012;88(4):400–4. doi: 10.1159/000336134.
- Berruti A., Terzolo M., Sperone P., Pia A., Casa S.D., Gross D.J., Carnaghi C., Casali P., Porpiglia F., Mantero F., Reimondo G., Angeli A., Dogliotti L. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:657–66. doi: 10.1677/erc.1.01025.
- De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(1):9–23. PMID: 22382612.
- Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., Welin S., Schade-Brittinger C., Lacroix A., Jarzab B., Sorbye H., Torpy D.J., Stepan V., Schteingart D.E., Arlt W., Kroiss M., Lebouilleux S., Sperone P., Sundin A., Hermesen I., Hahner S., Willenberg H.S., Tabarin A., Quinkler M., de la Fouchardière C., Schlumberger M., Mantero F., Weismann D., Beuschlein F., Gelderblom H., Wilmink H., Sender M., Edgerly M., Kenn W., Fojo T., Müller H.-H., Skogseid B.; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
- Galindo C.R., Krailo M., Pinto E., Pashankar F., Weldon K., Huang L., Caran E.M., Hicks J., McCarville M.B., Malkin D., Wasserman J.D., de Oliveira Filho A.G., LaQuaglia M.P., Ward D.A., Zambetti G., Mastellaro M.J., Pappo A.S., Ribeiro R.C. Treatment of pediatric adrenocortical carcinoma with surgery, retroperitoneal lymph node dissection, and chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2463–73. doi: 10.1200/JCO.20.02871.
- Tucci S. Jr, Martins A.C., Suaid H.J., Cologna A.J., Reis R.B. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma. *J Urol.* 2005;174(6):2338–42. doi: 10.1097/01.ju.0000180645.89054.f.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2021. Принята в печать: 05.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2021. Accepted for publication: 05.12.2021.

Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт

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

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

Контактные данные: Наталья Андреевна Батманова batmanova_nataly@mail.ru

Острый лимфобластный лейкоз является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью детского возраста. С применением современных схем терапии результаты 5-летней выживаемости достигают 90 %, однако особую проблему представляют пациенты с рецидивами заболевания, а также дети с персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ), что особенно актуально в рамках планируемой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возможности непрерывной интенсивной химиотерапии лимитированы высокой токсичностью, в связи с чем для достижения МОБ-негативной ремиссии у детей используются таргетные препараты, в частности биспецифическое антитело — блинатумомаб.

В настоящей статье представлен собственный опыт применения блинатумомаба у пациентов с использованием различных источников финансирования в Российской Федерации, приведены технические особенности применения препарата в рамках работы профильного федерального центра. Отдельное внимание уделено нежелательным эффектам блинатумомаба и их терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, блинатумомаб, иммунотерапия, дети

Для цитирования: Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):39–46.

Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization, supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience

N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

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

Acute lymphoblastic leukemia is the most common tumor of childhood. Using of modern treatment chemotherapy regimens, we can reach about 90 % of 5-year survival. An important problem — patients with relapses of the disease, as well as children with the persistence of minimal residual disease (MRD), which is absolutely necessary in hematopoietic stem cell transplantation aspects. The possibilities of continuous intensive chemotherapy are limited by high toxicity, and therefore targeted drugs are used to achieve MRD-negative remission in children, in particular, a bispecific antibody — blinatumomab.

This article presents our own experience of using blinatumomab in patients using various financial sources, the technical features of using within the federal medical center. Also, undesirable effects of the drug and their therapy are mentioned.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, immunotherapy, children

For citation: Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization, supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):39–46.

Информация об авторах

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

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>

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

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

Information about the authors

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

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>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Н.А. Батманова: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

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

Все авторы: окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

N.A. Batmanova: article design development, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

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

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

All authors: 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.

Актуальность

Современные стратегии риск-адаптированной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей позволяют достичь более 80 % 5-летней бессобытийной выживаемости и около 90 % общей выживаемости, а также снизить риск развития рецидива заболевания до 10 %. В ряде случаев показатели выживаемости достигают 95 % [1]. Так, в опубликованном исследовании St. Jude Total Therapy 16, проведенном среди 598 детей с впервые диагностированным ОЛЛ, 5-летняя выживаемость пациентов составила 88,2 % при суммарном кумулятивном риске рецидива заболевания 6,6 % [2]. Несмотря на полученные данные, авторами отмечено, что суммарный кумулятивный риск рецидива не имеет тенденции к снижению и соответствует таковому в ранее опубликованных исследованиях группы St. Jude. Данное наблюдение позволяет предположить, что возможности стандартной химиотерапии (ХТ) ОЛЛ, вероятно, лимитированы существующими схемами ХТ и приводят лишь к увеличению токсичности.

Для рефрактерных форм и рецидивов ОЛЛ используют схемы ХТ 2-й линии, традиционно содержащие альтернирующие блоки высокоинтенсивной ХТ с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Для успешной алло-ТГСК при ОЛЛ у детей крайне важен низкий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) [3]. На текущий момент ведущие группы по изучению ОЛЛ ищут оптимальные пути по определению показаний к наиболее ранней алло-ТГСК и достаточному снижению уровня МОБ для достижения наилучших результатов. Одним из возможных вариантов оптимизации лечебных подходов является так называемая

бридж-терапия, когда требуется добиться негативных показателей МОБ при отсутствии необходимости проведения интенсивной ХТ. В этом случае наиболее значимый эффект для пациентов с В-линейным ОЛЛ показал препарат блинатумомаб [4].

Препарат известен длительное время. Так, клинические исследования блинатумомаба у взрослых были начаты в 2001 г. 3 декабря 2014 г. он был одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения В-линейного ОЛЛ. Первый успешный опыт применения блинатумомаба у взрослых продемонстрировал эффективность в терапии пациентов с фолликулярной лимфомой, а также лимфомой из клеток зоны мантии [5]. В исследовании II фазы у взрослых пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ, или с персистенцией МОБ ($\geq 1 \times 10^{-4}$), МОБ-негативный статус был зафиксирован у 16 (80 %) из 20 пациентов, безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 61 % при медиане наблюдения 33 мес. После завершения терапии блинатумомабом 9 больным была проведена ТГСК, БРВ – 65 %. Полученные результаты позволили расширить спектр показаний для использования препарата у детей и взрослых.

Особое значение в последующих исследованиях придавалось длительности введения препарата. С учетом особенностей фармакокинетики блинатумомаба – период полураспада в дозе 0,75–13 мкг/м² составляет всего 2 ч – была показана важность непрерывного длительного введения [6]. Анализ фармакокинетики блинатумомаба у взрослых пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом (НХЛ) продемонстрировал прямую зависимость целевой концентрации препарата в крови от режима введения, а именно непре-

рывной 24-часовой инфузии. В исследованиях I фазы блинатумомаба у детей показаны схожие данные — достижение устойчивой концентрации препарата в крови было получено при длительности непрерывной внутривенной инфузии не менее 48 ч [7].

Предполагается, что наличие МОБ после стандартной полихимиотерапии отражает химиорезистентность лейкоза: в исследовании немецкой многоцентровой исследовательской группы по изучению ОЛЛ у взрослых (GMALL) полный ответ был достигнут у 89 % пациентов с В-линейным ОЛЛ [8]. Однако через 16 нед после начала терапии уровень МОБ-негативных ремиссий составил 66 %. БРВ в течение 5 лет была существенно выше у лиц, достигших МОБ-негативной ремиссии, по сравнению с пациентами с персистирующей МОБ. Стратификация пациентов на основе МОБ может позволить более избирательную интенсификацию лечения для больных с измеримым остаточным заболеванием и, возможно, снижение интенсивности лечения для пациентов с полным молекулярным/иммунологическим ответом.

Высокая эффективность и безопасность блинатумомаба были отмечены в детской когорте больных по данным исследования группы BFM [4].

Хорошие результаты применения блинатумомаба у пациентов различных возрастных групп с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ позволили включить его в терапию 1-й линии пациентов с ОЛЛ [9]. Так, Children's Oncology Group было инициировано рандомизированное исследование с включением блинатумомаба в схему стандартной ХТ у больных ОЛЛ стандартной группы риска (AALL1721).

В настоящее время блинатумомаб зарегистрирован в Российской Федерации в качестве монотерапии для лечения Ph-негативного, CD19-позитивного рецидивирующего и/или рефрактерного ОЛЛ у взрослых, и успешно применяется на базе как федеральных, так и региональных медицинских организаций.

Характеристика и механизм действия

Блинатумомаб представляет собой биспецифический активатор Т-клеток (BiTE®) и является антитело-конструктором, селективно связывается с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб является первой молекулой BiTE®, которая была протестирована в клинических испытаниях и одобрена FDA для рецидивирующих/рефрактерных В-линейных ОЛЛ. Целевым антигеном для блинатумомаба является CD19, поверхностный рецептор, экспрессируемый от про-В-клеток до дифференцированных плазматических клеток. Аналогично экспрессия CD19 характерна для злокачественных аналогов большинства В-линейных лейкозов и лимфом [10].

Блинатумомаб активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора (TCR) с CD19 на доброкачественных и злокаче-

ственных В-клетках. Гранулы, содержащие фермент гранзим, а также специфический белок — перфорин, связываются с мембраной Т-клеток, оказывая цитотоксическое действие на В-клетки. Высвобожденный перфорин в присутствии внеклеточного кальция образует каналы, облегчающие внедрение в мембрану опухолевой клетки. Эти каналы служат для проникновения ферментов — гранзимов и ответственны за высвобождение содержимого цитозоля, что приводит к лизису CD19⁺-клеток-мишеней [10] (рис. 1).

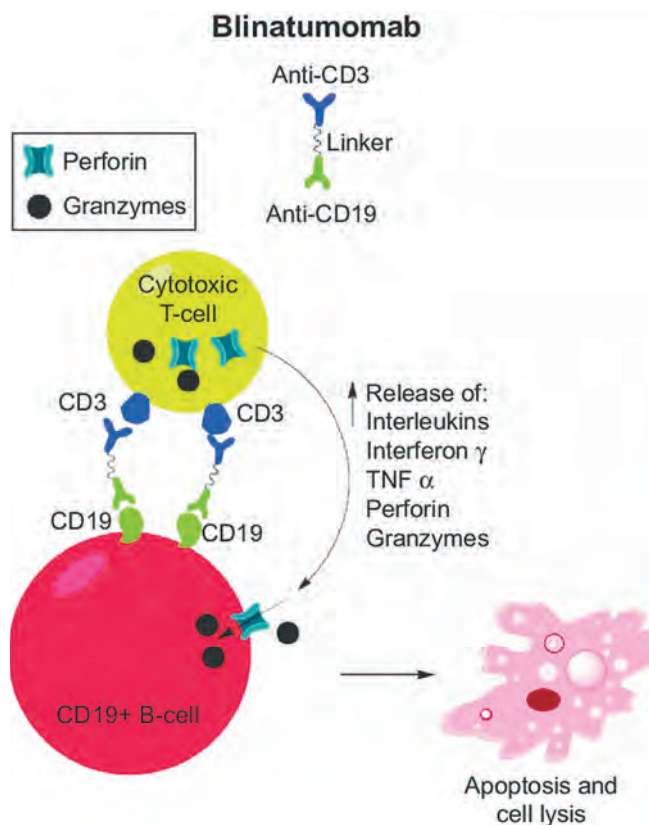


Рис. 1. Механизм действия блинатумомаба [10]

Fig. 1. Mechanism of blinatumomab action [10]

Преимущество блинатумомаба состоит в том, что его цитотоксический эффект не зависит ни от специфичности TCR, ни от наличия молекул 1-го класса основного комплекса гистосовместимости на поверхности антиген-презентирующих клеток, что делает его использование особенно актуальным у пациентов с различными этапами нарушения дифференцировки В-клеток (от В-линейных предшественников до более зрелых форм) [11].

В опубликованных исследованиях блинатумомаб показал удовлетворительную переносимость. В исследовании I фазы у взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерными НХЛ на фоне введения отмечались лихорадка, тошнота, слабость, имевшие обратимый характер [12]. Наиболее серьезные нежелательные побочные эффекты блинатумомаба — неврологическая токсичность различной степени (головная боль, атаксия, тремор, сонливость, судороги, нарушения

сознания), а также синдром выброса цитокинов. Синдром выброса цитокинов возникает преимущественно в первые 48 ч от начала введения препарата и обусловлен не только массивным высвобождением Т-клеток, но также и продукцией провоспалительных цитокинов. Тяжесть синдрома выброса цитокинов коррелирует с объемом опухолевой массы, а также дозой блинатумомаба 15 мкг/м²/сут. Пациентам с морфологически определяемым объемом опухолевой популяции более 25 % в целях профилактики синдрома выброса цитокинов рекомендовано введение дексаметазона, выбор стартовой дозы препарата блинатумомаб составляет не более 5 мкг/м²/сут.

Неврологическая токсичность любой степени тяжести в исследованиях описана у 50 % пациентов [11, 13]. Потенциальный механизм неврологической токсичности блинатумомаба заключается в проникновении большого количества цитокинов через гематоэнцефалический барьер, поврежденный активированными Т-клетками. У 15 % пациентов наблюдаются

III и IV степени неврологической токсичности (оценка по шкале NCI CTCAE), что требует немедленного прекращения введения препарата (табл. 1).

Собственные наблюдения

Блинатумомаб (Блинцито) в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получали 9 детей: 2 пациента с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ в рамках программы расширенного доступа, проводимой с декабря 2016 г. по август 2017 г., 1 больному терапия блинатумомабом проводилась в качестве «бридж-терапии» в рамках планируемой алло-ТГСК. Критериями включения в исследование были наличие рефрактерного/рецидивирующего ОЛЛ, а также сохраняющийся МОБ-позитивный статус после противорецидивной ХТ 2-й линии. Перед началом лечения исключалось опухолевое поражение центральной нервной системы, что соответствовало требованиям для начала курса терапии блинатумомабом. У всех

Таблица 1. Исследования эффективности и безопасности блинатумомаба: результаты и побочные эффекты [13]

Table 1. Research on the effectiveness and safety of blinatumomab: results and side effects [13]

Группа пациентов Patients	Фаза Phase	N	Ответ Response	Выживаемость Survival	Побочные эффекты Adverse effects
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ (МОБ $\geq 1 \times 10^{-4}$) Adults, relapsed/ refractory B-ALL (MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$)	II	20	Полный молекуляр- ный ответ – 80 % Complete molecular response – 80 %	БРП – 61 % (медиана – 33 мес) - с ТГСК (n = 9) – 65 % - без ТГСК (n = 11) – 60 % RFS – 61 % (median – 33 months) - with HSCT (n = 9) – 65 % - without HSCT (n = 11) – 60 %	Лимфопения III или IV степени – 33 % Неврологическая токсичность III степени (судороги) – 5 % Grade III or IV lymphopenia – 33 % Grade III seizure – 5 %
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ Adults, relapse/refractory B-ALL	II	189	Полный ответ* – 43 % (МОБ-негативные** – 82 %) Complete response* – 43 % (MRD-negative** – 82 %)	Медиана выживаемости – 6,1 мес Median survival – 6.1 month	Синдром выброса цитокинов III степени – 2 % Неврологическая токсичность III/IV степени – 13 % Grade III CRS – 2 % Grade III or IV neurologic – 13 %
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ (блинатумомаб vs ХТ) Adults, relapsed/ refractory B-ALL (blinatumomab vs. chemotherapy)	III	271 vs 134	Полный ответ* – 44 % vs 25 % (в том числе МОБ-негативные** – 76 % vs 48 %) Complete response* – 44 % vs 25 % (including MRD-negative** – 76 % vs 48 %)	Медиана выживаемости – 7,7 vs 4,0 мес Median survival – 7.7 vs 4.0 months	Нейтропения $\geq$ III степени – 37,8 % vs 57,8 % Инфекционные осложнения $\geq$ III степени – 34,1 % vs 52,3 % Синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 4,9 % vs 0,0 % Неврологическая токсичность $\geq$ III степени – 9,4 % vs 8,3 % Neutropenia grade $\geq$ III – 37.8 % vs 57.8 % Infection grade $\geq$ III – 34.1 % vs 52.3 % CRS grade $\geq$ III – 4.9 % vs. 0.0 % Neurologic grade $\geq$ III – 9.4 % vs 8.3 %
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ (МОБ $\geq 1 \times 10^{-3}$) Adults, relapsed/ refractory B-ALL (MRD $\geq 1 \times 10^{-3}$)	II	113	МОБ-ответ – 78 % MRD-response – 78 %	Медиана выживаемости – 36,5 мес Median survival – 36.5 month	Синдром выброса цитокинов III степени – 2,0 % Неврологическая токсичность $\geq$ III степени – 13,0 % CRS grade III – 2.0 % Neurologic grade $\geq$ III – 13.0 %
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные Ph+ В-ОЛЛ Adults, relapsed/ refractory Ph-positive B-ALL	II	45	Полный ответ* – 36 % (МОБ-негативные** – 88 %) Complete response* – 36 % (MRD-negative** – 88 %)	Медиана выживаемости – 7,1 мес Median survival – 7.1 month	Синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 0,0 % Неврологическая токсичность III степени – 7,0 % CRS grade $\geq$ III – 0.0 % Neurologic grade III – 7.0 %
Дети, рецидивы/реф- рактерные В-ОЛЛ Pediatric, relapsed/ refractory B-ALL	I/II	49/44	Полный ответ* – 39 % (МОБ-негативные** – 52 %) Complete response* – 39 % (MRD-negative** – 52 %)	Медиана выживаемости – 7,5 мес Median survival – 7.5 month	Синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 6,0 % Неврологическая токсичность III степени – 4,0 % CRS grade $\geq$ III – 6.0 % Neurologic grade III – 4.0 %

Примечание. * – число морфологических ремиссий с учетом неполного восстановления лейкопоэза; ** – % МОБ-негативных результатов среди пациентов, достигших морфологической ремиссии.

Note. * – number of morphological remissions, taking into account incomplete recovery of leukopoiesis; ** – % of MRD-negative patients among patients who have achieved morphological remission.

пациентов с персистенцией МОБ клетки опухоли экспрессировали CD19. Исследование проводилось методом мультипараметрической проточной цитометрии, значения $МОБ \leq 1 \times 10^{-4}$ считали негативными. Интенсивная ХТ в процессе введения блинатумомаба пациентам не проводилась, в рамках планируемой ТГСК препарат дети получали в монорежиме.

В 6 наблюдениях блинатумомаб применялся в рамках протокола ХТ первично диагностированного ОЛЛ (ALL MB-Pilot). Во всех случаях родители пациентов получили исчерпывающую информацию о планируемой терапии и подписали информированное согласие на терапию блинатумомабом.

Всем пациентам введение блинатумомаба проводилось путем непрерывной внутривенной инфузии через предварительно установленный центральный венозный катетер (ЦВК). Инициальная доза составляла $5 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$ в течение 7 дней, далее $15 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$ в течение 21 дня. В 1 случае масса тела пациента была более 45 кг, поэтому согласно официальной инструкции препарата его доза составляла $9 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$ в течение 7 дней, далее $15 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$ в течение 21 дня. Всем больным в первый день терапии проводилась спинномозговая пункция с эндолумбальной химиопротекцией метотрексатом (в соответствии с возрастными дозами), костномозговая пункция с подсчетом миелограммы и определением МОБ.

Непрерывная инфузия препарата 8 пациентам осуществлялась через программируемый инфузомат. В 1 случае введение проходило через программируемую одноразовую инфузионную помпу с периодичностью замены через 72 ч. Следует отметить, что несмотря на очевидное преимущество инфузионной помпы в виде увеличения мобильности пациента, нами отмечена погрешность в виде ускорения инфузии препарата от 30 мин до 2 ч, что при динамическом контроле не привело к увеличению токсичности. В 1 случае пациенту в связи с самопроизвольным удалением ЦВК в течение 30 мин после удаления была произведена установка ЦВК в яремную вену, введение препарата продолжено незамедлительно, без особенностей.

При применении блинатумомаба в общей группе детей нами не получено выраженных нежелательных явлений (НЯ), переносимость препарата была удовлетворительной. У 3 пациентов отмечен однократный эпизод лихорадки не выше $38,5^\circ\text{C}$ с 1-го по 3-й дни. Купирование лихорадки проводилось нестероидными противовоспалительными средствами с хорошим антипиретическим эффектом, дальнейшее введение выполнено в полном объеме, НЯ не отмечено. В 1 случае на 7-е сутки терапии у пациентки 5 лет была зафиксирована неврологическая токсичность III степени по шкале СТCAE в виде развития тонико-клонических судорог, что потребовало ее перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Судорожный синдром купирован введением реланиума с последующим назначением конвулекса в дозе 30 мг/кг/сут .

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной в первые сутки эпизода токсичности, определялся слабовыраженный перивентрикулярный отек/глиоз, преимущественно в области задних рогов боковых желудочков. Пациентка консультирована врачом-неврологом, состояние расценено как токсическое поражение головного мозга на фоне ХТ блинатумомабом (рис. 2).

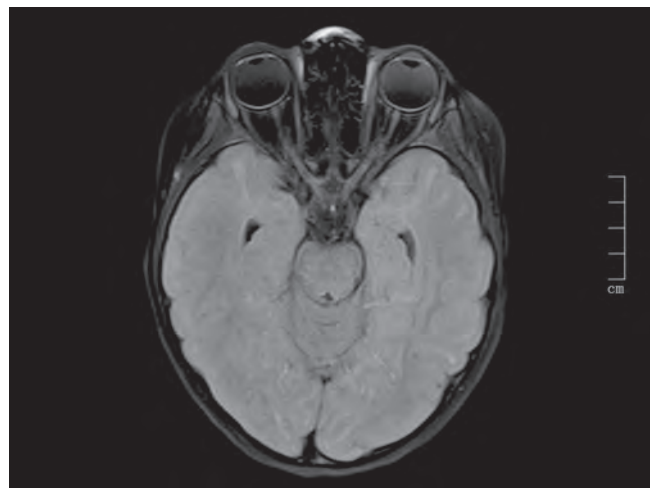


Рис. 2. МРТ пациентки в 1-е сутки проявления неврологической токсичности блинатумомаба. В режиме T2-FLAIR определяется слабовыраженный перивентрикулярный отек/глиоз, преимущественно в области задних рогов боковых желудочков

Fig. 2. MRI of the patient on the 1st day of manifestation of neurological toxicity of blinatumomab. In the T2-FLAIR mode mild periventricular edema/gliosis is determined, mainly in the region of the posterior horns of the lateral ventricles

Пациентка находилась в ОРИТ 7 суток, на фоне проводимой противосудорожной, противоотечной терапии повторных эпизодов судорог отмечено не было, однако по данным контрольной МРТ наблюдалась отрицательная динамика: увеличение выраженности отека белого вещества головного мозга, преимущественно извилин и больших полушарий. С учетом отрицательной динамики (рис. 3) врач-невролог рекомендовал продолжать противосудорожную и противоотечную терапию (диакارب) в прежнем объеме, а также выполнить контрольное МРТ-исследование.

С учетом развившейся неврологической токсичности дальнейшее введение блинатумомаба не проводилось. По данным контрольной МРТ головного мозга, проведенного с интервалом 2 мес, отмечена положительная динамика в виде уменьшения ишемических/токсических изменений головного мозга (рис. 4).

Во всех остальных случаях отмечена удовлетворительная переносимость блинатумомаба, без НЯ.

Обеспечение препаратом

С 26 декабря 2018 г. блинатумомаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения рефрактерного/рецидивирующего ОЛЛ у взрослых, а также ОЛЛ с персистенцией МОБ, что существенно расширило возможности проводимой терапии как взрослым, так и детям.

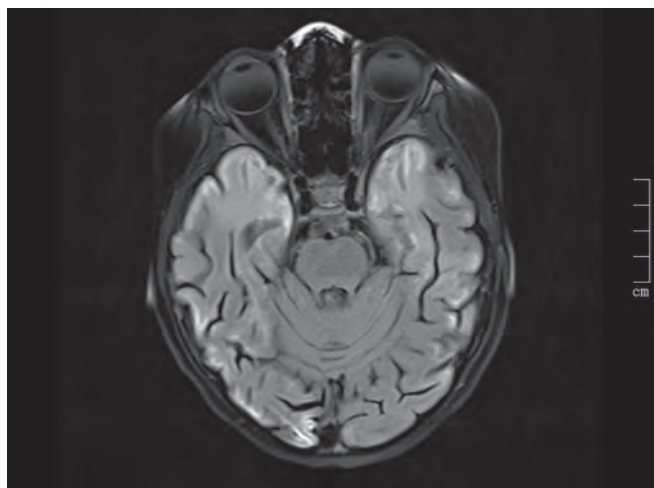


Рис. 3. Повторное МРТ-исследование пациентки, отрицательная динамика. В режиме T2-FLAIR определяется увеличение выраженности отека белого вещества мозга, преимущественно извилин, больших полушарий головного мозга

Fig. 3. Repeated MRI examination of the patient, negative dynamics. In the T2-FLAIR mode an increase in the severity of edema of the white matter of the brain, mainly convolutions, of the cerebral hemispheres is determined

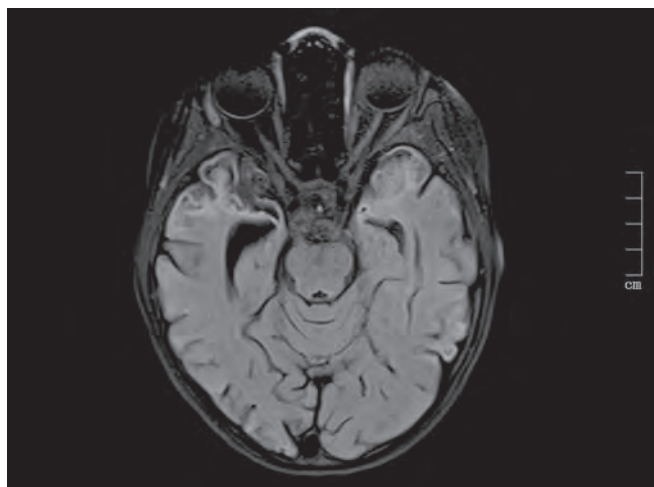


Рис. 4. Контрольное МРТ-исследование пациентки спустя 2 мес. Отмечается положительная динамика в виде уменьшения ишемических/гипоксических изменений головного мозга

Fig. 4. Control MRI examination of the patient after 2 months. There is a positive trend in the form of a decrease in ischemic/hypoxic changes in the brain

С 2020 г. блинатумаб включен Министерством здравоохранения Российской Федерации в группу № 31 высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) «Иммунотерапия острых лейкозов». При представлении пациента на врачебную комиссию возможно получение заключения о необходимости лечения препаратом за счет средств регионального бюджета, что, несомненно, существенно увеличило доступность блинатумаба для взрослых больных [14, 15].

Это становится крайне важным с учетом стоимости упаковки препарата, установленной решением Минздрава России о согласовании предельных отпускных цен на жизненно важные лекарственные препараты, которая составляет в настоящий момент 156 071,54 руб. (табл. 2).

Несмотря на активное применение препарата у взрослых, широкое использование блинатумаба у пациентов детского возраста частично лимитировано не только высокой стоимостью курса терапии, но и отсутствием в настоящее время обеспечения препаратом за счет средств федерального бюджета. Безусловно, стоимость полного цикла терапии определяется весом пациента. Например, для лечения пациента детского возраста весом менее 45 кг необходимо в среднем 14 флаконов препарата, стоимость цикла терапии в таком случае составит 2 185 001,56 руб.

Существенную помощь в обеспечении препаратом пациентов детского возраста оказывают благотворительные организации. Больным, находящимся на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, помогают благотворительные фонды «Линия жизни», «Святое Белогорье» и «Подари жизнь».

В 2021 г. рабочая группа НИИ детской онкологии и гематологии выступила с инициативой о включении в перечень нового вида ВМП «Лечение ОЛЛ у детей с применением моноклональных антител». Поданная заявка на включение данного вида ВМП в программу государственных гарантий была удовлетворена, что с 2022 г. позволит активно использовать блинатумаб в рамках оказания ВМП на базе федеральных центров в формате «бридж-терапии».

Обсуждение

Блинатумаб является уникальным препаратом, который продемонстрировал свою эффективность в большом числе исследований как у детей, так и у взрослых [3–9]. Препарат применяется как в случае первичной терапии, так и при рецидивных и рефрактерных формах ОЛЛ [10–12].

Особое внимание требуется уделить тому, что препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при использовании у пациентов детского возраста как при рецидивах/рефрактерном течении В-линейного ОЛЛ с персистенцией МОБ, так и в рамках протоколов терапии 1-й линии. Подобный широкий спектр показаний определяет возможность его применения в различных учреждениях здравоохранения. Наш опыт продемонстрировал использование блинатумаба на базе национального центра. Несмотря на очевидную эффективность, в том числе у пациентов детского возраста, показанную в многочисленных исследованиях, сохраняется вопрос о токсичности препарата и особенностях его применения на базе региональных центров [14]. Наш опыт показал, что команда учреждения, где применяется блинатумаб, должна быть готова к немедленному реагированию для купирования возможных осложнений, и она должна быть мультидисциплинарной [16, 17].

Опыт работы НИИ детской онкологии и гематологии свидетельствует о том, что переносимость препарата была удовлетворительной, а токсичность терапии носила управляемый характер. Особенности использования блинатумаба при контроле переносимости

Таблица 2. Стоимость препарата блинатумомаб (Блинцито), по данным Государственного реестра лекарственных средств ([электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>)
Table 2. The cost of the drug blinatumomab (Blinicyto) according to the State Register of Medicines ([electronic resource]: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>)

№	МНН International non-proprietary name	Торговое наименова- ние Trade name	Лекарственная форма/дозировка/ упаковка Dosage form/dosage/ packaging	Владелец регистрацион- ного удостоверения/про- изводитель/упаковщик/ выпускающий контроль (ини/натип) Marketing authorization holder/manufacturer/ packer/issuing control	Код АТХ Code ATC	Количе- ство в потреби- тельской упаковке Quantity in consumer packaging	Пределная цена руб. без НДС Price limit rub. without value added tax	Цена указана за первичную упаковку The price is for primary packaging	№ регистра- ционного удостовере- ния Registration certificate number	Дата реги- страции цены (№ реше- ния) Price registration date (decision No.)	Штрих-код (EAN13) Barcode (EAN13)	Дата вступле- ния в силу Effective date
1	Блинатумомаб Blinatumomab	Блинцито Blinicyto	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфу- зий — 35 мкг - флаконы (1)/в комплек- те с раствором стабилизатора для приготоле- ния раствора для инфузий, флаконы (1), 10 мл / — пачки картонные Powder for preparing a concentrate for preparing a solution for infusion — 35 µg, - bottles (1)/complete with a stabilizer solution for preparing a solution for infusion, bottles (1), 10 ml / — cardboard packs	Вл.Амлжен Европа Б.В., Нидерланды (NL804580479B01); Пера. Уп.Пр.Амлжен Тех- нологии (Айрленд) Анлимед Компани, Ирландия (IE6435665J); Вып.к.Втор.Уп.Открытое акционерное общество «Фармстандарт — Уфим- ский витаминный завод» (ОАО «Фармстандарт- УфаВИТА»), Россия (0274036993) Amgen Europe B.V., the Netherlands (NL804580479B01); First Unit of the Project Amjen Technology (Ireland) Unlimited Company, Ireland (IE6435665J); Issue No. Second Unit Open Joint Stock Company Pharmstandard — Ufa Vitamin Plant (JSC “Pharmstandard — Ufa VITA”), Russia (0274036993)	L01XC19	1	156 071.54	—	ЛП-004035	26.06.2020 20-4- 4139328- изм	4601808013931	26.06.2020

расширяют возможности для его использования на базе отделений детской онкологии-гематологии субъектов Российской Федерации. Команда НИИ детской онкологии и гематологии осуществляет курацию ряда подобных центров и в реальном времени проводит оценку осложнений и эффективности введения препарата.

Возможности подобной терапии будут значимо расширены благодаря включению блинатумомаба в программу государственных гарантий с 2022 г. Это позволит в скором времени накопить большой опыт терапии, в том числе в контексте борьбы с нежелательными явлениями.

Все это позволит улучшить результаты терапии ОЛЛ как с точки зрения первичного заболевания,

так и в случае его рецидива или рефрактерного течения.

Заключение

Терапия ОЛЛ с использованием блинатумомаба в настоящее время является эффективной и безопасной в контексте «бридж-терапии» рецидивных и рефрактерных форм. Благодаря накоплению опыта применения, стало возможным прогнозировать и купировать имеющуюся токсичность препарата. Включение блинатумомаба в программу государственных гарантий в 2022 г. позволит повысить доступность инновационных методов лечения В-линейного ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pui C.H., Nichols K.E., Yang J.J. Somatic and germline genomics in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(4):227–40. doi: 10.1038/s41571-018-0136-6.
- Jeha S., Pei D., Choi J., Cheng C., Sandlund J.T., Coustan-Smith E., Campana D., Inaba H., Rubnitz J.E., Ribeiro R.C., Gruber T.A., Raimondi S.C., Khan R.B., Yang J.J., Mullighan C.G., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V., Pui C.-H. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3377–91. doi: 10.1200/JCO.19.01692.
- Benjamin J.E., Stein A.S. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(3):142–56. doi: 10.1177/20406620716640422.
- Locatelli F., Whitlock J., Peters C., Chen-Santel C., Chia V., Dennis R.M., Heym K.M., Katz A.J., Kelsh M.A., Spoto R., Tu H., Tuglus C.A., Verma A., Vinti L., Wilkes J.J., Zubarovskaja N., Zugmaier G., von Stackelberg A., Sun W. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2020;34(9):2473–8. doi: 10.1038/s41375-020-0770-8.
- Hoffman L.M., Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD 19/CD3 BiTE® antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications. *Front Oncol*. 2014;4:63. doi: 10.3389/fonc.2014.00063.
- Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P.A., Bargou R. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther*. 2012;136(3):334–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.013.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Gokbuget N., Zugmaier G., Klinger M., Kufer P., Stelljes M., Viardot A., Horst H.A., Neumann S., Brüggemann M., Ottmann O.G., Burmeister T., Wessiepe D., Topp M.S., Bargou R. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017;102(4):e132–5. doi: 10.3324/haematol.2016.153957.
- Jasinski S., De Los Reyes F., Yametti G.C., Pierro J., Raetz E., Carroll W.L. Immunotherapy in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia: Advances and ongoing challenges. *Paediatr Drugs*. 2020;22(5):485–99. doi: 10.1007/s40272-020-00413-3.
- Achtari M., Kum-Ja Lee, Weissman A., Tulpule S., Aldoss I., Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1301–10. doi: 10.2147/TCRM.S84261.
- Queudeville M., Ebiger M. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia – from salvage to first line therapy (a systematic review). *J Clin Med*. 2021;10(12):2544. doi: 10.3390/jcm10122544.
- Jain T., Litzow M.R. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):25–34. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.25.
- Inaba H., Pui C.-H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(4):595–610. doi: 10.1007/s10555-019-09834-0.
- Шуваев В.А., Ушакова О.В., Мулло Э.И., Толстых Т.В., Трипутень Н.З. Использование блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе в муниципальном здравоохранении: клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):198–203. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-198-203. [Shuvaev V.A., Ushakova O.V., Mullo E.I., Tolstykh T.V., Triputen N.Z. Use of Blinatumomab in Acute Lymphoblastic Leukemia in Municipal Healthcare: A Case Report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2021;14(2):198–203. (In Russ.)].
- Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелехова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капланов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Маркова И.В., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Аюбова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: российское мультицентровое исследование. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):145–53. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153. [Bondarenko S.N., Parovichnikova E.N., Maschan A.A., Baranova O.Yu., Shelekhova T.V., Doronin V.A., Mel'nichenko V.Ya., Kaplanov K.D., Uspenskaya O.S., Sokolov A.N., Myakova N.V., Moiseev I.S., Markova I.V., Darskaya E.I., Smirnova A.G., Bykova T.A., Ayubova B.I., Samorodova I.A., Babenko E.V., Barkhatov I.M., Gindina T.L., Kulagin A.D., Afanas'ev B.V. Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Multicenter Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2019;12(2):145–53. (In Russ.)].
- Fuster J.L., Bautista F., Gonzales B., Fernandez J.M., Rives S., Dapena J.L., Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(9):1963–6. doi: 10.1007/s12094-021-02590-0.
- Locatelli F., Zugmaier G., Merger N., Bader P., Jeha S., Schlegel P., Bourquin J.-P., Handgretinger R., Brethon B., Rossig C., Chen-Santel C. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):77. doi: 10.1038/s41408-020-00342-x.

Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы)

Н.С. Иванов, Д.Ю. Качанов, С.С. Ларин, М.Д. Моллаев, Д.М. Коновалов, Т.В. Шаманская
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Николай Сергеевич Иванов greatinsmd@gmail.com

Нейробластома (НБ) — редкая злокачественная опухоль, которая характеризуется крайне вариабельным биологическим поведением, включающим спонтанную и индуцированную регрессию, созревание и прогрессию. Для оценки прогноза и ответа на терапию при НБ используется определение ряда онкологических маркеров, таких как нейрон-специфическая енолаза, лактат-дегидрогеназа, ферритин. Тем не менее разработанные до настоящего момента модели оценки прогноза не позволяют полностью предсказать специфику течения заболевания. В связи с этим создание методов мониторинга статуса опухоли в режиме реального времени, основанное на анализе циркулирующих опухолевых биомаркеров, представляется чрезвычайно актуальным. Характерной особенностью НБ является экспрессия на поверхности опухолевых клеток различных ганглиозидов. В частности, до 30 % всех ганглиозидов достигает содержание дисialogанглиозида GD2. При этом уровень экспрессии GD2 зависит от дифференцировки нейрогенных опухолей: наибольшие концентрации определяются на клетках НБ, наименьшие — на ганглионейробластоме и ганглионейроме. Феномен «shedding», так называемого смыывания, GD2 с мембраны клеток НБ позволяет оценивать его концентрации в периферическом кровотоке. В статье рассмотрен эволюционный путь методологии детекции GD2 в сыворотке крови с акцентом на недавно пришедшую в медицинскую отрасль методику жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии, применение которой может стать отправной точкой в становлении GD2 как растворимого биомаркера опухолевого процесса, безусловно, являющегося мощным приложением в клинической практике, дающим надежду на улучшение диагностики, прогноза и стратегии риск-адаптированной терапии, основанных на четко определенных, измеримых детерминантах в соответствии с концепцией доказательной медицины.

Ключевые слова: нейробластома, дети, GD2

Для цитирования: Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):47–59.

The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review)

N.S. Ivanov, D. Yu. Kachanov, S.S. Larin, M.D. Mollaev, D.M. Kononov, T.V. Shamanskaya

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Neuroblastoma (NB) is a rare malignant tumor characterized by highly variable biological behavior, including spontaneous and induced regression, maturation, and progression. To assess the prognosis and response to therapy in NB, the determination of a number of oncological markers is used, such as neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase, ferritin. Nevertheless, the models for assessing the prognosis developed so far do not fully predict the specificity of the course of the disease. In this regard, the creation of methods for monitoring tumor status in real time, based on the analysis of circulating tumor biomarkers, seems to be extremely urgent. A characteristic feature of NB is the expression of various gangliosides on the surface of tumor cells. In particular, the content of disialoganglioside GD2 reaches up to 30 % of all gangliosides. At the same time, the level of GD2 expression depends on the differentiation of neurogenic tumors: the highest concentrations are determined on NB cells, the lowest — on ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma. The phenomenon of “shedding”, the so-called flushing, of GD2 from the NB cell membrane made it possible to estimate its concentration in the peripheral bloodstream. The article discusses the evolutionary path of the methodology for detecting GD2 in blood serum, with an emphasis on the recently introduced liquid chromatography/tandem mass spectrometry technique, which can be used as a starting point for the emergence of GD2 as a soluble biomarker of the tumor process, which is undoubtedly a powerful application in the clinical practice that offers hope for improved diagnosis, prognosis and risk-adapted therapy strategies based on well-defined, measurable determinants in accordance with the concept of evidence-based medicine.

Key words: neuroblastoma, children, GD2

For citation: Ivanov N.S., Kachanov D. Yu., Larin S.S., Mollaev M.D., Kononov D.M., Shamanskaya T.V. The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):47–59.

Информация об авторах

Н.С. Иванов: врач-педиатр, врач-ординатор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: greatinsmd@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

С.С. Ларин: к.б.н., заместитель директора Института молекулярной и экспериментальной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sergei_larin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2128-0078>, Web of Science ResearcherID: J-6601-2013, SPIN-код: 4344-7169

М.Д. Моллаев: научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: murad.mollaev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0539-6393>, Web of Science ResearcherID: AAY-6788-2021

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий отделом клинической патологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Information about the authors

N.S. Ivanov: Pediatrician, Resident of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: greatinsmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

D.Yu. Kachanov: 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, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

S.S. Larin: Cand. of Sci. (Biol.), Deputy Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sergei_larin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2128-0078>, Web of Science ResearcherID: J-6601-2013, SPIN-code: 4344-7169

M.D. Mollaev: Research Associate at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: murad.mollaev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0539-6393>, Web of Science ResearcherID: AAY-6788-2021

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

T.V. Shamanskaya: 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, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Вклад авторов

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

Д.Ю. Качанов, Д.М. Коновалов, С.С. Ларин, М.Д. Моллаев, Т.В. Шаманская: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научное редактирование статьи

Authors' contributions

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

D.Yu. Kachanov, S.S. Larin, M.D. Mollaev, D.M. Konovalov, T.V. Shamanskaya: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, 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.

Нейробластома (НБ) представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся из клеток-предшественников симпатической нервной системы. НБ является самой частой экстракраниальной солидной опухолью у детей, которая характеризуется крайне вариабельным биологическим поведением, включающим спонтанную и индуцированную регрессию, созревание и прогрессию [1, 2].

Показатель заболеваемости НБ составляет 1,2 на 100 тыс. населения в возрасте 0–18 лет, при этом пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни. Около половины всех случаев — это локализованные стадии НБ (1–3-я стадии), 11 % — 4S стадия и 38 % — 4-я. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10 месяцев для 1–3-й стадий и 32 месяца — для метастатической формы [3].

Таким образом, частота выявления НБ среди пациентов с различными видами злокачественных опухолей у детей, ранний возраст презентации и осо-

бенности биологического поведения актуализируют необходимость ее всестороннего изучения и диктуют потребность в разработке и внедрении новых диагностических подходов.

Выраженные различия в течении заболевания в первую очередь определяются молекулярно-генетическим профилем опухоли. Хорошо известными клиническими детерминантами, формирующими поведение НБ, являются возраст на момент постановки диагноза, стадия заболевания, биологические и молекулярные характеристики [4].

К важнейшим биологическим детерминантам, определяющим гетерогенность течения НБ, на сегодняшний день относят: гистологический подтип опухоли, ploидность, амплификацию гена *MYCN*, aberрации короткого плеча 1-й хромосомы (1p) и делецию длинного плеча 11-й хромосомы (11q) [5–7].

Для оценки прогноза и ответа на терапию при НБ используется определение ряда онкологических

маркеров, таких как нейрон-специфическая енолаза, лактатдегидрогеназа, ферритин. Тем не менее разработанные до настоящего момента модели оценки прогноза не позволяют полностью предсказать специфику течения заболевания. В связи с этим создание методов мониторинга статуса опухоли в режиме реального времени, основанное на анализе циркулирующих опухолевых биомаркеров, представляется чрезвычайно актуальным.

Характерной особенностью НБ является экспрессия на поверхности опухолевых клеток различных ганглиозидов, в частности дисиалоганглиозида GD2 [8].

Стандартная номенклатура ганглиозидов кодируется тремя символами: G «ганглиозид», M, D, T, Q, P, H или S, характеризующий число (моно-, ди-, три- и т. д.) сиалогликозидов соответственно, в зависимости от количества кислотных остатков сиаловой кислоты, заканчиваясь цифрами 1, 2 или 3, указывающими порядок миграции ганглиозидов при тонкослойной хроматографии [9, 10].

Уровень экспрессии GD2 зависит от дифференцировки нейрогенных опухолей: наибольшие концентрации определяются на клетках НБ, наименьшие — на ганглионейробластоме и ганглионейроме [8, 11]. Феномен «шединга», так называемого смывания, GD2 с мембраны клеток НБ позволяет оценивать его концентрации в периферическом кровотоке [8, 12]. При этом была продемонстрирована корреляция концентраций GD2 в плазме крови пациентов и ответа на проводимую терапию [8].

GD2 представляет собой ганглиозид или гликофинголипид, содержащий сиаловую кислоту, входит в состав основных структур цитоплазматической мембраны нейрональных клеток [13]. GD2, кроме того, может экспрессироваться на поверхности нейробластов [8, 14], клеток ретинобластомы (РБ) [15], меланомы [16], рабдомиосаркомы (РМС), саркомы Юинга (СЮ), остеосаркомы, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли [17].

Молекулярная структура GD2 представлена комплексом сфингозина и жирной кислоты (церамидом) [18, 19], представляющим внутримембранный липидный домен и внеклеточный гликановый домен. Наружная часть принимает участие в образовании цитоплазматического гликокаликса. Цепи жирных кислот могут различаться по длине, в результате чего образуются несколько липоформ GD2, среди которых можно обособить как минимум 2 структуроопределяющих липоформы с длиной углеродной цепи 18 и 20 жирных кислот (C18, C20) [20] (рисунок).

В норме предполагается, что физиологическая функция ганглиозидов заключается в обеспечении клеточного взаимодействия, адгезии, пролиферации и регулировании дифференцировки клеток [21].

Содержание GD2 на мембране клеток НБ особенно велико и может достигать 30 % всех ганглиозидов [8].

Уже в самых ранних работах была продемонстрирована экспрессия GD2 в образцах различных

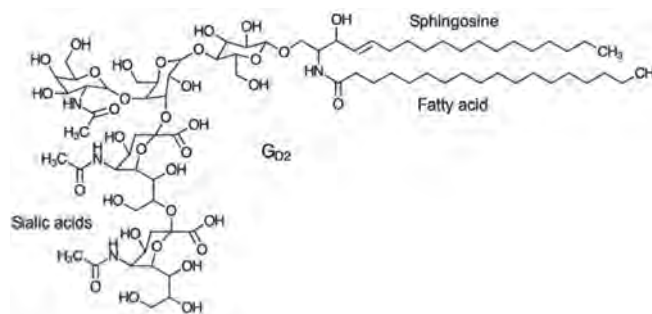


Схема строения GD2

Diagram of the structure of GD2

злокачественных новообразований (ЗНО) педиатрических пациентов. Для детекции GD2 использовали анти-GD2-специфическое мышинное моноклональное антитело 3A7. Было продемонстрировано, что экспрессия GD2 характерна для 100 % случаев НБ ($n = 28$) и наиболее распространена в опухолях с низким содержанием стромы. При дифференцировке НБ, богатых стромой, нейробластические кластеры, нейрофибриллы и большинство ганглиоподобных клеток были положительными, а строма шванновских клеток не экспрессировала GD2. В ганглионевромах только несколько ганглиоподобных клеток экспрессировали GD2, тогда как все другие структуры были отрицательными [14].

Определение уровня GD2 может быть использовано не только для диагностики, но и для оценки ответа на терапию с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [22].

На сегодняшний день гликановый домен GD2 является мишенью для различного вида моноклональных антител (динутуксимаб, динутуксимаб бета, накситамаб), для лечения НБ высокого риска и рецидивов [23, 24]. Несмотря на широкую изученность GD2-антигена и активное его использование в качестве терапевтической мишени, продолжает нарастать число сообщений о патологической роли мембранных и циркулирующих ганглиозидов в формировании злокачественного фенотипа опухоли посредством модуляции адгезивности и инвазивности [25], а также передачи сигналов рецепторными тирозинкиназами [26, 27]. Одно из первых сообщений о патогенетической роли GD2 было опубликовано в Journal of Clinical Investigation [28]. В данной работе гипотеза о потенциальной туморогенности ганглиозидов изучалась на модельных клеточных культурах спонтанной лимфомы SL12: 12.1, 12.3 и 12.4, вариабельных в отношении экспрессии GD2. Туморогенность клонов коррелировала с концентрацией мембранных ганглиозидов. Клон SL12.3, секретирующий в культуре 18 пмоль GD2 на 10^6 клеток за 24 ч, вызывал формирование опухоли у 50 % сингенных мышей в дозировке 10^3 клеток на мышь при внутривенной инъекции. В то время как для достижения аналогичного количества 50 % животных-опухоленосителей в группе мышей, получавших внутривенные инъекции клона

SL12.4, секретирующего в культуре всего 0,2 пмоль GD2 на 10^6 клеток за 24 ч, требовалось вводить 10^6 , или в 1000 раз больше опухолевых клеток. В случае если очищенные гликозиды высокотуморогенного клона SL12.3 вводили животным в смеси с клетками слаботуморогенного клона SL12.4, то частота развития опухолей увеличивалась до 83 %. Таким образом, стало очевидно, что «шеддинг»-ганглиозиды обладают высокой эффективностью в индукции роста опухоли *in vivo*, кроме того, некоторые ганглиозиды также могут ингибировать биологическую активность цитокинов, таких как интерлейкин-2, и модулировать лимфопролиферативные ответы посредством обратимого нецитотоксического ингибирования моноцитов [29, 30].

Таким образом, изучение роли GD2 как потенциального диагностического, прогностического маркера и мишени для таргетной терапии становилось все более актуальным.

Один из первых отчетов об идентификации GD2 в сыворотке крови был опубликован в журнале Cancer Research в 1984 г. [12]. В исследовании приняли участие пациенты с активной НБ ($n = 23$) и ремиссией НБ ($n = 6$). В качестве контрольной группы исследовались больные с другими педиатрическими опухолями ($n = 23$) и без опухолевого процесса ($n = 16$). Образцы сыворотки всех пациентов подвергались процессингу очистки, экстракции и фракционирования с последующим количественным анализом концентраций GD2 методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специфичных к GD2 антител MAb126. В 21/23 случае активной НБ концентрации GD2 в сыворотке крови составляли более 26 нг/мл и превышали медиану концентраций пациентов контрольной группы ($8,8 \pm 5,8$ нг/мл) и группы больных, находящихся в ремиссии ($8,8 \pm 6,8$ нг/мл). Несмотря на это в 2/23 наблюдениях активной НБ были зафиксированы значительно более низкие показатели. Примечательно, что в 2/23 случаях у пациентов с другими ЗНО были зафиксированы повышенные концентрации GD2: у пациента с опухолью Вильмса (ОВ) (69 нг/мл) и остеогенной саркомой (33 нг/мл), при этом в сыворотке, полученной от других больных с аналогичными заболеваниями, концентрации GD2 находилась в пределах референсных значений. Тем не менее использование теста Уилкоксона–Манна–Уитни подтвердило статистически значимую разницу концентраций GD2 в сыворотке крови у больных НБ и тремя другими группами: здоровыми людьми, пациентами с ремиссией НБ и больными другими ЗНО ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенное исследование впервые продемонстрировало повышение концентрации GD2 в сыворотке крови у пациентов с НБ. Эти результаты стали предпосылкой к последующей валидации других методов детекции GD2, отвечающих критериям чувствительности и специфичности.

Одно из ранних сообщений о визуализации специфического опухолеассоциированного ганглиозид

в плазме крови у пациентов с НБ было опубликовано в издании Lancet в 1985 г. [31]. Исследование было проведено на малой выборке пациентов с распространенной формой НБ ($n = 5$) и больных, находящихся в полной ремиссии ($n = 6$). В качестве контрольной группы были обследованы здоровые дети и взрослые ($n = 17$). При сравнительной оценке хроматограмм, представленных у одного из пациентов с распространенной формой НБ, четко визуализировалась экстрагированная из плазмы крови фракция аномальных ганглиозидов, которая не была обнаружена на контрольной хроматограмме, полученной из плазмы крови здорового донора. В то же время аналогичная полоса максимально визуализировалась на хроматограмме образца, экстрагированного непосредственно из опухолевой ткани, что дало основание предполагать наличие специфической фракции ганглиозидов, характерных для пациентов с НБ, которая может быть идентифицирована методом тонкослойной хроматографии [31].

Последующее изучение углеводной структуры аномального ганглиозидов осуществлялось посредством ферментативной деградации нейраминидазой в отсутствие детергента, которая расщепляла одну из двух сиаловых кислот GD2 с получением моносиалоганглиозидов GM2, что дало основание предполагать идентичность структур аномального ганглиозидов плазмы и GD2. Исследование всей выборки пациентов показало, что аномальный ганглиозид был обнаружен в 100 % случаев у пациентов с НБ с медианой концентрации 250–1500 пмоль липидсвязанной сиаловой кислоты/мл и не был обнаружен (< 50 пмоль/мл) у больных, находящихся в полной ремиссии, и в контрольной группе здоровых людей. Изученные способность к миграции при хроматографическом анализе и чувствительность к нейраминидазам позволили предположить, что углеводная структура изучаемого ганглиозидов аналогична структуре GD2.

Известно, что идеальный опухолевый маркер — это молекула опухолевого происхождения, выделяемая опухолевой клеткой в количествах, легко обнаруживаемых в циркуляции хозяина и пропорциональных опухолевой нагрузке, и не присутствующая в значительных концентрациях в циркуляции в норме. По результатам проведенного исследования стало очевидно, что обнаруженный опухолеассоциированный ганглиозид отвечает всем описанным критериям. Лабораторная количественная оценка данного ганглиозидов может быть полезна при клиническом сопровождении пациентов с НБ [31].

По прошествии года в журнале Cancer Research было опубликовано исследование, демонстрирующее качественные различия между общим ганглиозидным паттерном опухолевых тканей в зависимости от дифференцировки опухоли и клинической стадии НБ [8].

В исследовании приняли участие 42 пациента с первичными опухолями, в том числе и до начала терапии:

НБ ($n = 36$), ганглионеврома ($n = 1$) и ганглионейробластома ($n = 1$), а также с остаточной опухолью после достижения клинической ремиссии: ганглионеврома ($n = 2$) и ганглионейробластома ($n = 2$). Сиаловые кислоты фракций ганглиозидов визуализировались с использованием тонкослойной хроматографии в виде полос с последующим обсчетом абсолютных концентраций методом денситометрического сканирования и компьютерного анализа. Примечательно, что при изучении зависимости содержания GD2 в ткани опухоли от стадии заболевания статистически значимых связей выявлено не было, что определяло экспрессию GD2 как стадийно независимую биологическую характеристику НБ. В данном исследовании 100 % гистопатологически подтвержденных случаев НБ экспрессировали GD2 в количестве 4–38 % общего количества ганглиозидов (3–195 nmol LBSA/g опухолевой ткани), при этом 6 образцов гистологически более зрелых опухолей экспрессировали более низкие или неопределимые количества GD2 < 0,5–1,5 % (< 1–4 nmol LBSA/g опухолевой ткани).

Возможность того, что GD2 является эффективным антигеном-мишенью дополнительно подтверждается тем фактом, что концентрации, которые были обнаружены в опухолях НБ, дают расчетную среднюю плотность антигена $\sim 10^7$ молекул на клетку. Эти результаты свидетельствуют о том, что GD2 является чувствительным маркером НБ и может быть отличным целевым антигеном для иммунотерапии этой опухоли [8].

Нарастающее число сообщений о способности опухолевых клеток НБ к «сбросу» GD2 в системный кровоток и достижения хроматографии в детекции фракций ганглиозидов стали предпосылкой к проведению крупного исследования по изучению GD2 как опухолевого маркера, которое было опубликовано в научном издании *International Journal of Cancer* в 1987 г. В нем приняли участие пациенты с гистологически подтвержденной НБ ($n = 32$), ганглионейробластомой ($n = 3$) и ганглионевромой ($n = 1$). В дополнительной серии исследований была проанализирована когорта пациентов до и после терапии ($n = 13$), а также в момент клинического рецидива ($n = 6$) [32]. Образцы плазмы/сыворотки в объеме 1–2 мл подвергались криоконсервации при температуре -70°C или незамедлительному анализу с предшествующим процессингом, включающим этапы экстракции, лиофилизации, ресуспендирования, центрифугирования и изготовления тонкослойных хроматограмм ганглиозидов на пластинах HPTLC. Сиаловые кислоты фракций ганглиозидов визуализировались в виде полос с последующим подсчетом абсолютных концентраций методом денситометрического сканирования. По результатам исследования стало очевидно, что медиана концентраций GD2 в плазме/сыворотке крови пациентов с НБ почти в 50 раз превышала ранее определенный пороговый предел GD2, равный 50 пмоль/мл [31], и составила 545 ± 108 пмоль/мл.

Рассматривая вопрос корреляции концентраций GD2 и клинической стадии заболевания, необходимо отметить, что медиана концентраций при 3–4-й стадиях составила 603 ± 136 пмоль/мл и 198 ± 54 пмоль/мл при 1–2-й стадиях, однако обнаруженная разница между концентрациями не была статистически значимой ($p > 0,05$), поскольку были больные с высокими концентрациями циркулирующего GD2 с каждой из стадий заболевания.

Говоря о малой когорте пациентов с более дифференцированными опухолями, необходимо отметить, что в соответствии с результатами ранних публикаций, уровни циркулирующих GD2 во всех случаях оставались низкими, что может свидетельствовать об обратной зависимости интенсивности синтеза и высвобождения GD2 и степени дифференцированности НБ.

При исследовании образцов сыворотки/плазмы до и после лечения у 13 пациентов (10 получали начальную терапию, 3 – противорецидивную) в 11 из 13 случаев терапия была успешной. Циркулирующий GD2 упал до необнаруживаемых уровней (< 50 пмоль/мл) во всех 11 случаях (от среднего уровня до лечения 339 пмоль/мл). Напротив, 2 пациента, уровень GD2 которых оставался повышенным (196 и 73 пмоль/мл), не вошли в клиническую ремиссию и впоследствии умерли от прогрессирования заболевания.

Исследование больных в период ремиссии и рецидива продемонстрировало более чем 5-кратное повышение концентрации GD2 во время ремиссии на момент рецидива (430 пмоль/мл) от изначальных значений в период ремиссии (< 50 пмоль/мл), что, безусловно, еще раз указывает на высокую значимость GD2 как индикатора статуса опухоли [32].

На примере 1 клинического случая ребенка с 4-й стадией НБ можно проследить динамику изменения GD2: концентрация GD2 до начала терапии составляла 765 пмоль/мл и в течение 6–8 нед лечения снизилась до неопределяемых уровней. Примечательно, что на 21-й неделе терапии концентрация GD2 составила 70 пмоль/мл, в то время, когда катехоламины мочи находились в пределах референсных значений, однако уже через 4 нед был диагностирован клинический рецидив с повышением концентрации GD2 до 857 пмоль/мл, что наглядно демонстрирует большую чувствительность GD2 как раннего индикатора рецидива опухоли и ответа на терапию [32].

Анализируя корреляцию содержания GD2 в сыворотке крови и в образцах опухолевой ткани у пациентов с НБ 1–4-й и 4S стадий ($n = 22$), установлено отсутствие значимых корреляционных связей, что еще раз подчеркивает процесс «слушивания» ганглиозидов, сопровождающий формирование злокачественного фенотипа НБ.

Резюмируя итоги исследования, необходимо отметить, что значительное высвобождение ганглиозидов, безусловно, связано с наличием активной и менее

дифференцированной опухоли, что позволяет предположить существование специфического изменения метаболизма ганглиозидов, сопряженное с опухолевой прогрессией НБ.

Период полураспада циркулирующих заряженных ганглиозидов намного больше, чем у большинства других ганглиозидов [33], следовательно, небольшие количества «сброшенных» ганглиозидов могут накапливаться в кровотоке быстрее, чем небольшие количества других молекул, высвобождаемых опухолевыми клетками, что объясняет высокую чувствительность данного метода [32].

В 2009 г. в одной из публикаций журнала *Acta Biochimica Polonica* была впервые продемонстрирована новая технология детекции ганглиозидов с применением метода ВЭЖХ. В исследование были включены образцы 34 пациентов с НБ следующих стадий: 1-я ($n = 1$), 2-я ($n = 5$), 3-я ($n = 7$), 4-я ($n = 19$), 4S ($n = 2$). В 6 случаях получены 2 независимых образца от одного и того же пациента, в 1 наблюдении — 3 образца от одного и того же больного, и 7 образцов от пациентов без НБ. Образцы собирали до лечения, после лечения и в последующее время (через 14–33 мес после терапии). Плазма крови подвергалась ступенчатому процессингу элюирования с последующим ферментированием фракции, содержащей ганглиозиды, церамидглицаназной экстракцией гликанов. Далее элюат гликанов подвергался мечению 2-аминобензамидом и анализировался в ВЭЖХ-системе Shimadzu model 10AVP.

Медиана концентраций GD2 в пробах сыворотки крови, детектированная посредством ВЭЖХ, в целом коррелировала с ранними исследованиями с применением тонкослойной хроматографии и составляла 660,7 пмоль/мл у больных НБ и была в 6,2 раза выше, чем в образцах пациентов контрольной группы, — 106,1 пмоль/мл ($n = 7$), при этом средний уровень GD2 у больных, получивших терапию, рассчитанный для 4 пациентов, у которых имелись соответствующие образцы, составлял 30 % от уровня до лечения, однако статистически различия показателей не были достоверно значимы. Для подтверждения возможности количественной оценки с использованием хроматографического метода результаты анализа концентрации ганглиозидов GD2 сравнивали с уровнем экспрессии GD2, оцененным референтным методом проточной цитометрии. Результаты сравнительного анализа свидетельствовали о том, что ВЭЖХ является чувствительным и количественным методом анализа ганглиозидов GD2 [34].

Разработанный способ детекции GD2 методом ВЭЖХ может быть использован для обнаружения ганглиозидов в образцах плазмы при объеме образца < 50 мкл, что значительно ниже объема, требуемого для проведения тонкослойной хроматографии.

Значительную роль в понимании роли циркулирующих GD2 в прогрессии НБ заложило исследование, опубликованное в журнале *Blood* в 1990 г., основной

предпосылкой к реализации которого стали ранние сообщения о потенциальной способности shed-молекул к модуляции биологического поведения опухоли, в том числе к индукции прогрессии заболевания. В нем приняла участие ретроспективная группа пациентов детского возраста с гистологически подтвержденной НБ ($n = 74$), распределенных по стадиям: 3-я ($n = 32$) и 4-я ($n = 42$). Образцы плазмы/сыворотки больных исследовались с применением технологии тонкослойной хроматографии с модифицированным резорциновым тестом и последующей количественной детекцией GD2 при участии денситометрического анализа. Диапазон концентраций циркулирующего GD2 не коррелировал со стадией заболевания и возрастом на момент установления диагноза. Медиана наблюдения в совокупности выборки составила 18 мес. За период проведения исследования не имели признаков прогрессирования 28 пациентов; умерли через 3 и 8 мес после установления диагноза соответственно от осложнений, связанных с терапией, без признаков прогрессии — 2 ребенка, были потеряны для последующего наблюдения через 2, 12 и 99 мес после постановки диагноза — 3 больных, при этом прогрессирование заболевания произошло у 55 % пациентов в исходной группе ($n = 41$), в том числе в течение 6 мес с момента постановки диагноза ($n = 25$), в течение 7–12 мес ($n = 7$), в течение 2-го года ($n = 5$), в течение последующих лет ($n = 4$). Исследование зависимости между исходными концентрациями GD2 и вероятностью прогрессии заболевания проводилось у пациентов, наблюдавшихся не менее 24 мес от момента установления диагноза ($n = 52$). Повышенные концентрации GD2 коррелировали с вероятностью прогрессии заболевания: больные с наиболее низкими концентрациями GD2 на момент установления диагноза характеризовались вероятностью прогрессии, равной 46 %, в то время как пациенты с наиболее высокими концентрациями GD2 имели вероятность прогрессии, равную 92 %. Иными словами, выживаемость без прогрессирования обратно пропорциональна циркулирующему уровню GD2 на момент постановки диагноза: медиана выживаемости без прогрессии больных с самыми высокими концентрациями GD2 составила 9 мес, а пациентов с самыми низкими концентрациями — 28 мес.

Резюмируя описанные наблюдения, необходимо подчеркнуть роль shed-GD2 не только как прогностического циркулирующего биомаркера, но также как возможной патогенетической детерминанты, опосредующей рост опухоли. Сочетание амплификации онкогена *MYCN*, детерминирующего высокую пролиферативную активность опухоли, с высокой концентрацией shed-GD2 может служить предиктором особенно агрессивной опухоли [35].

Несмотря на то, что методы анализа концентраций GD2 с применением тонкослойной жидкостной хроматографии [36–38] и ВЭЖХ [34] зарекомендовали себя как высокочувствительные методы детекции

циркулирующих биомаркеров, в том числе и при НБ, их практическая приемлемость для изучения быстрого измерения концентраций GD2 в рамках крупных клинических испытаний или в клинических лабораторных условиях оказалась неприменима.

Разработка и внедрение более надежных и воспроизводимых методик определения GD2, в частности жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии, позволили разработать новые подходы в оценке уровня опухолевых маркеров, оказавшиеся более дешевыми и воспроизводимыми, чему во многом поспособствовала валидация метода тандемной масс-спектрометрии для одновременного измерения клинически значимых липоформ GD2 в плазме или сыворотке крови человека. Исследования, использующие подобную методику на группах пациентов с НБ и другими ЗНО детского возраста, продемонстрировали, что GD2 является чувствительным и специфичным маркером при НБ. Последовательная оценка уровней GD2 у больных, получающих противоопухолевую терапию, может позволить оценить опухолевую нагрузку, ответ на терапию и выявить рецидивы заболевания на более ранних стадиях [20].

Согласно исследованию, опубликованному группой ученых в журнале *Pediatric Blood & Cancer* в 2019 г., произведено измерение концентрации GD2 с длиной углеродной цепи 18–20 жирных кислот (C18 и C20) с применением методики жидкостной хроматографии высокого давления/тандемной масс-спектрометрии. В исследовании приняли участие 128 пациентов детского возраста, в том числе с ганглионевромой ($n = 10$), смешанным типом ганглионейробластомы ($n = 12$), узловатым типом ганглионейробластомы ($n = 16$), НБ ($n = 90$), стратифицированных согласно классификации COG в группы низкого ($n = 29$), промежуточного ($n = 13$) и высокого ($n = 86$) рисков, при этом 40 из 73 исследованных образцов имели амплификацию гена *MYCN*, 56 включенных в исследование больных имели рецидивирующее заболевание, а 14 пациентов с НБ группы высокого риска получали иммунотерапию динутуксимабом бета после завершения индукционной и консолидирующей терапии. В качестве контрольных использовали образцы сывороток крови детей без ЗНО ($n = 40$) и с другими распространенными онкологическими заболеваниями: ОВ ($n = 8$), неходжкинской лимфомой (НХЛ) ($n = 8$), лимфомой Ходжкина (ЛХ) ($n = 8$), гепатобластомой (ГБ) ($n = 8$), РМС ($n = 8$), СЮ ($n = 8$), острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) ($n = 8$), медуллобластомой (МБ) ($n = 8$), глиомой высокой степени злокачественности ($n = 8$) и остеосаркомой ($n = 12$). По результатам масс-спектрометрического анализа стало очевидно, что детекция липоформы C18 была ниже нижнего предела количественного определения (< 3 нМ) в 16 контрольных образцах из 40 и варьировалась до нормы в оставшихся контрольных образцах, в то время как липоформа C20 достоверно детектировалась в 3 контрольных образцах из 40 при медиане кон-

центраций < 5 нМ. Повышение концентрации GD2 в первую очередь ассоциировалось с гистологическим вариантом опухоли и стадией заболевания по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS). Например, в образцах сыворотки крови пациентов с ганглионевромой и смешанным типом ганглионейробластомы концентрации GD2 варьировали в пределах диапазона контрольных образцов, однако в образцах сыворотки пациентов с нодулярным типом ганглионейробластомы был зафиксирован их повышенный уровень. При исследовании концентрации GD2 у пациентов с метастатической формой заболевания отмечено, что при детекции липоформы C18 определялось 30-кратное превышение медианы концентрации, определяемой в контрольных образцах, при этом липоформа C20 определялась в 65 образцах сыворотки из 69, однако была значительно ниже (медиана – 15,9 нМ; диапазон – от $< LLQ$ до 68,1 нМ), чем концентрации липоформы C18. В случаях пациентов с положительной амплификацией *MYCN* и рецидивирующей формой заболевания также была отмечена значимая элевация концентрации GD2 в сравнении с контрольной группой. Концентрации GD2 в 10/11 образцах, взятых перед получением больными первой дозы динутуксимаба, были в пределах контрольного диапазона, а в 1/11 случае зафиксировано повышение до 21,1 нМ. Необходимо отметить, что все образцы сыворотки, полученные от детей с различными ЗНО, отличные от центральной нервной системы, попали в диапазон контрольных образцов для обеих липоформ (C18 и C20). Однако концентрации GD2 превышали верхний диапазон контроля в 3 образцах из 8 (максимальная концентрация – 35 нМ) у детей с глиомами высокой степени злокачественности и в 7 образцах из 8 (максимальная концентрация – 111 нМ) от детей с МБ. Концентрации GD2 в 73 образцах сыворотки крови детей с НБ высокого риска были различными (диапазон – от 16,1 до 1060 нМ для липоформы C18).

Таким образом, концентрация GD2, определяемая жидкостной хроматографией высокого давления/тандемной масс-спектрометрией может рассматриваться как один из атрибутов идеального опухолевого маркера, позволяющего мониторировать опухолевую нагрузку, спонтанное и индуцированное изменение объема опухоли. Концентрация GD2 в сыворотке крови дает возможность различать опухоли высокого риска/высокой стадии НБ и более дифференцированные опухоли низкого риска.

Дальнейшие разработка и изучение этой платформы должны позволить оценить GD2 как возможную потенциальную конечную точку клинического исследования для измерения опухолевой нагрузки при диагностике и реакции на лечение, а также для прогнозирования рецидива или выживаемости. Данный подход может повысить точность и чувствительность оценки ответа опухоли, прогнозировать последующий рецидив или шансы на выживание. Использование

GD2 в качестве опухолевого биомаркера позволяет производить непрерывную оценку изменения общей опухолевой нагрузки по сравнению с категориями ответа (полный ответ, частичный ответ и т. д.), представляя собой экономически приемлемую методику, способствующую снижению лучевой нагрузки и рисков, сочетанных с седацией и анестезией, применяемых в рамках визуализации при оценке опухоли в динамике.

Известно, что GD2 является лигандом для терапевтического моноклонального антитела ch14.18 [39, 40], и циркулирующее связывание GD2 с динутуксимабом бета в плазме может блокировать терапевтический эффект антитела, однако его концентрации не рассматриваются как значимые для блокирования противоопухолевых эффектов анти-GD2-моноклональных антител [17], но могут потенциально повышать токсичность через системную активацию иммунитета.

Константа ассоциации динутуксимаба бета для GD2 высока и составляет $3,5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$, или $0,35 \text{ nM}^{-1}$ [41].

Применение метода жидкостной хроматографии высокого давления/тандемной масс-спектрометрии продемонстрировало, что 200 nM GD2 насыщает >95 % сайтов связывания динутуксимаба (2 сайта связывания на молекулу антитела) при пиковой концентрации динутуксимаба 10 мкг/мл ($\approx 70 \text{ nM}$), при этом эта концентрация GD2 эквивалентна средней концентрации в образцах, взятых у пациентов с 4-й стадией НБ высокого риска на момент постановки диагноза.

При измерении концентрации GD2 в плазме у 14 больных, получавших постконсолидированную тера-

пию динутуксимабом, полученные значения были в пределах референсных у всех, кроме 1 пациента. Применение динутуксимаба в условиях, когда концентрация циркулирующего GD2 будет выше (например, в рамках режима индукции), может повлиять на эффективность терапии, если большинство активных сайтов связывания будут заняты циркулирующим GD2 [41].

В сводной таблице представлены основные этапы эволюционного пути методологии детекции GD2 в крови с краткой характеристикой основных результатов.

Подводя итог вышесказанному, необходимо отметить, что разработка методологии детекции GD2 в сыворотке крови прошла долгий эволюционный путь — почти 40 лет. К глубочайшему сожалению, тонкослойная жидкостная хроматография и ИФА, являвшиеся долгие годы базисом для детекции GD2 в крови, не смогли реализовать потенциал GD2 как опухолевого биомаркера в связи с невозможностью проведения анализов в широких масштабах.

Несмотря на это, пришедшая в медицинскую отрасль методика жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии, лишенная недостатков предшествующих технологий, при надлежащем проведении клинических исследований должна стать отправной точкой к становлению GD2 как растворимого биомаркера опухолевого процесса, безусловно, являющегося мощным приложением в клинической практике, дающего надежду на улучшение диагностики, прогноза и стратегии риск-адаптированной терапии, основанных на четко определенных, измеримых детерминантах в соответствии с концепцией доказательной медицины.

Основные этапы эволюционного пути методологии детекции GD2 в сыворотке крови с краткой характеристикой основных результатов (начало)
The main stages of the evolutionary path of the methodology for detecting GD2 in serum with a brief description of the main results (beginning)

Журнал, год Journal, year	Объем выборки Sample size	Результаты исследования Result of studies
Cancer, 1984	Экспериментальная группа ($n = 29$): НБ (активное заболевание) – 23, НБ (ремиссия) – 6 Контрольная группа ($n = 16$) Пациенты с другими ЗНО – 23: эмбриональная РМС, острый лим- фобластный лейкоз – 4; ОВ – 3; остеогенная саркома, СЮ, ЛХ – 2; НХЛ, ОМЛ, мезенхиома, РБ, лимфома Беркитта, лангераносклеточный гистиоцитоз – 1 Experimental group ($n = 29$): NB (active disease) – 23, NB (remission) – 6 Control group ($n = 16$) Patients with other malignant neoplasms – 23: ERM, ALL – 4; WT – 3; osteogenic sarcoma, ES, HL – 2; NHL, AML, mesenchymoma, RB, Burkitt lymphoma, langerhans cell histiocytosis – 1	- валидация метода конкурентного ИФА для детекции циркулирующего GD2 в крови - в 21/23 случае активной НБ зафиксирована повышенная концентрация GD2 - в 2/23 случаев активной НБ определена пониженная концентрация GD2 - в 2/23 случаях определена повышенная концентрация GD2 (ОВ – 1, остеогенная саркома – 1) - validation of the competitive ELISA method for the detection of circulating GD2 in the blood - in the 21/23 cases of active NB a reduced concentration of GD2 was recorded - in 2/23 cases an increased concentration of GD2 was determined (WT – 1, osteogenic sarcoma – 1)
Lancet, 1985	Экспериментальная группа ($n = 11$): НБ (активное заболевание) – 5, НБ (ремиссия) – 6 Контрольная группа ($n = 7$) Experimental group ($n = 11$): NB (active disease) – 5, NB (remission) – 6 Control group ($n = 7$)	- экстрагирована аномальная фракция ганглиозидов методом тонкослойной хроматографии - выдвинута гипотеза о специфичности аномальной фракции для НБ - анализ углеводных структур показал идентичность аномального ганглиоза и GD2 Исследование концентраций GD2 у пациентов в сыворотке крови: $X = 250 - 1500$ пмоль/мл у больных НБ (активное заболевание) $X = < 50$ пмоль/мл у пациентов контрольной группы и с НБ (в ремиссии) - the abnormal fraction of gangliosides was extracted by thin-layer chromatography - the hypothesis has been put forward about the specificity of the anomalous fraction for NB - analysis of carbohydrate structures showed the identity of abnormal ganglioside and GD2 Study of GD2 concentrations in patients in blood serum: $X = 250 - 1500$ pmol/ml in patients with NB (active disease) $X = < 50$ pmol/ml in patients of the control group and with NB (in remission)
Cancer, 1986	Экспериментальная группа ($n = 42$): первичная опухоль до начала терапии: НБ – 36, ганглионеврома – 1, ганглионейробластома – 1; остаточная опухоль после достижения ремиссии: ганглионеврома – 2, ганглионейробластома – 2 Experimental group ($n = 42$): primary tumor before therapy: NB – 36, ganglioneuroma – 1, ganglioneuroblastoma – 1; residual tumor after remission: ganglioneuroma – 2, ganglioneuroblastoma – 2	- определено, что экспрессия GD2 является стадийно независимой характеристикой НБ - подтверждено, что экспрессия GD2 на ткани коррелирует со степенью зрелости опухоли: GD2 = 4–38 % ганглиозидов (3–195 nmol LBSA/g опухолевой ткани) при НБ GD2 = < 0,5–1,5 % ганглиозидов (< 1–4 nmol LBSA/g опухолевой ткани) при ганглионевроме, ганглионейробластоме - it was determined that GD2 expression is a stage-independent characteristic of NB - it was confirmed that GD2 expression on tissue correlates with the degree of tumor maturity: GD2 = 4–38 % gangliosides (3–195 nmol LBSA/g of tumor tissue) in NB GD2 = < 0,5–1,5 % gangliosides (< 1–4 nmol LBSA/g of tumor tissue) in ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma

Основные этапы эволюционного пути методологии детекции GD2 в сыворотке крови с краткой характеристикой основных результатов (продолжение)
The main stages of the evolutionary path of the methodology for detecting GD2 in serum with a brief description of the main results (continuation)

Журнал, год Journal, year	Объем выборки Sample size	Результаты исследования Result of studies
Cancer, 1987	Экспериментальная группа ($n = 36$): ганглионейробластома – 3, ганглионеврома – 1, НБ – 32 Рецидив ($n = 6$) Инициальная терапия ($n = 10$) Противорецидивная терапия ($n = 3$) Биопсионные образцы ($n = 22$) Experimental group ($n = 36$): ganglioneuroblastoma – 3, ganglioneuroma – 1, NB – 32 Relapse ($n = 6$) Front line therapy ($n = 10$) Anti-relapse therapy ($n = 3$) Biopsy samples ($n = 22$)	- подтверждена высокая чувствительность тонкослойной хроматографии в детекции GD2: $X = 545 \pm 108$ пмоль/мл у пациентов с НБ $X = < 50$ пмоль/мл у здоровых пациентов - подтверждено отсутствие корреляции между стадией заболевания и концентрацией GD2 Исследование GD2 методом тонкослойной хроматографии у пациентов до/после терапии: $X = 339$ пмоль/мл у пациентов до лечения $X = < 50$ пмоль/мл у 11/13 пациентов, достигнувших ремиссии после терапии $X = 134,5$ пмоль/мл у 2/13 у пациентов, не достигнувших ремиссии после терапии Исследование GD2 методом тонкослойной хроматографии у пациентов во время рецидива: $X = < 50$ пмоль/мл у пациентов в ремиссии $X = < 430$ пмоль/мл у пациентов с рецидивом - определена высокая чувствительность GD2 по сравнению с катехоламинами как раннего индикатора рецидива опухоли - установлено отсутствие корреляции «shedding» и тканевых ганглиозидов - high sensitivity of thin-layer chromatography in GD2 detection was confirmed: $X = 545 \pm 108$ pmol/ml in patients with NB $X = < 50$ pmol/ml in healthy patients - confirmed the absence of correlation between the stage of the disease and the concentration of GD2 GD2 study by thin-layer chromatography in patients before/after therapy: $X = 339$ pmol/ml in patients before treatment $X = < 50$ pmol/ml in 11/13 patients who achieved remission after therapy $X = 134,5$ pmol/ml in 2/13 patients who did not achieve remission after therapy GD2 study by thin-layer chromatography in patients during relapse: $X = < 50$ pmol/ml in patients in remission $X = < 430$ pmol/ml in patients with relapse - the high sensitivity of GD2 compared to catecholamines as an early indicator of tumor recurrence was determined - the absence of a correlation of "shedding" and tissue gangliosides was established
Blood, 1990	Экспериментальная группа ($n = 74$): НБ 3-й стадии – 32, НБ 4-й стадии – 42 Experimental group ($n = 74$): NB stage 3 – 32, NB stage 4 – 42	- вероятность прогрессии у пациентов с наиболее низкими концентрациями GD2 на момент установления диагноза = 42 % - вероятность прогрессии у пациентов с наиболее высокими концентрациями GD2 на момент установления диагноза = 92 % - кривая Каплана–Мейера продемонстрировала обратную пропорциональность выживаемости без прогрессии циркулирующему уровню GD2 на момент постановки диагноза: медиана бессобытийной выживаемости (BCV) = 28 мес у пациентов с $GD2 < 50$–125 пмоль/мл медиана BCV = 9 мес у пациентов с $GD2 = 704$–2160 пмоль/мл - the probability of progression in patients with the lowest concentrations of GD2 at the time of diagnosis = 42 % - the probability of progression in patients with the highest concentrations of GD2 at the time of diagnosis = 92 % - the Kaplan–Mayer curve demonstrated the inverse proportionality of progression-free survival to the circulating GD2 level at the time of diagnosis: median EFS = 28 months in patients with $GD2 < 50$–125 pmol/ml median EFS = 9 months in patients with $GD2 = 704$–2160 pmol/ml
Acta Biochimica Polonica, 2009	Экспериментальная группа ($n = 34$) Контрольная группа ($n = 7$) Experimental group ($n = 34$) Control group ($n = 7$)	- валидация метода ВЭЖХ для детекции концентрации GD2 в сыворотке крови - сокращение объема образца до 50 мкл в сравнении с тонкослойной хроматографией - корреляция количественной природы ВЭЖХ в сравнении с тонкослойной хроматографией: $X = 660,7$ пмоль/мл у пациентов с НБ $X = 106,1$ пмоль/мл у пациентов без НБ - validation of HPLC method for detection of GD2 concentration in blood serum - reduction of the sample volume to 50 μl in comparison with thin-layer chromatography - correlation of the quantitative nature of HPLC in comparison with thin-layer chromatography: $X = 660,7$ pmol/ml in patients with NB $X = 106,1$ pmol/ml in patients without NB

Основные этапы эволюционного пути методологии детекции GD2 в сыворотке крови с краткой характеристикой основных результатов (окончание)
The main stages of the evolutionary path of the methodology for detecting GD2 in serum with a brief description of the main results (end)

Журнал, год Journal, year	Объем выборки Sample size	Результаты исследования Result of studies
	Экспериментальная группа ($n = 128$): ганглионеврома – 10, ганглионейробластома (смешанный тип) – 12, ганглионейробластома (нодулярный тип) – 16, НБ – 90 Группа низкого риска – 29 Группа промежуточного риска – 13 Группа высокого риска – 86 Рецидив ($n = 56$) Контрольная группа ($n = 40$) Пациенты с другими ЗНО ($n = 92$) Остеогенная саркома ($n = 12$) МБ, эмбриональная РМС, СЮ, ОВ, ГБ, ЛХ, НХЛ, ОМЛ ($n = 8$) Experimental group ($n = 128$): ganglioneuroma – 10, ganglioneuroblastoma (mixed) – 12, ganglioneuroblastoma (nodular) – 16, NB – 90 LRG – 29 IRG – 13 HRG – 86 Relapse ($n = 56$) Control group ($n = 40$) Patients with other malignant neoplasms ($n = 92$) Osteogenic sarcoma ($n = 12$) MB, ERMS, ES, WT, GB, HL, NHL, AML ($n = 8$)	- валидация метода жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии для детекции концентрации GD2 в сыворотке крови; - отсутствие корреляции стадии заболевания и GD2, определенного методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии - корреляция количественной природы жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии в сравнении с тонкослойной хроматографией, ВЭЖХ Исследование GD2 методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии в опытной группе пациентов: $X = 4,1 (< LLQ - 9,4 \text{ nM})$ у пациентов с ганглионевромой $X = 6,4 (< LLQ - 15,3 \text{ nM})$ у пациентов с ганглионейробластомой (смешанный тип) $X = 39,1 (< LLQ - 258 \text{ nM})$ у пациентов с ганглионейробластомой (нодулярный тип) $X = 147 (7,8 - 1060 \text{ nM})$ у пациентов с НБ $X = 21,3 (7,8 - 880 \text{ nM})$ у пациентов группы низкого риска $X = 20,6 (7,9 - 68,3 \text{ nM})$ у пациентов группы промежуточного риска $X = 167 (16,1 - 1060 \text{ nM})$ у пациентов группы высокого риска $X = 28,2 (3,0 - 389 \text{ nM})$ у пациентов с рецидивом НБ Исследование GD2 методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии в контрольной группе и в группе больных с другими ЗНО: $X = 5,6 (< LLQ - 15,5 \text{ nM})$ у пациентов контрольной группы $X = 34 (6 - 111 \text{ nM})$ у пациентов с МБ $X = 11 (< LLQ - 35 \text{ nM})$ у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности $X = 2,5 (< LLQ - 15 \text{ nM})$ у пациентов с эмбриональной РМС, остеогенной саркомой, СЮ, ОВ, ГБ, ЛХ, НХЛ, ОМЛ - концентрация GD2 > 200 nM насыщает > 95 % сайтов связывания ch14, 18, что может влиять на эффективность терапии, если большинство активных сайтов связывания будут заняты циркулирующим GD2 - validation of liquid chromatography/mass spectrometry method for detection of GD2 concentration in blood serum; - absence of correlation between the stage of the disease and GD2 determined by liquid chromatography/mass spectrometry - correlation of the quantitative nature of liquid chromatography/mass spectrometry in comparison with thin-layer chromatography, HPLC GD2 study by liquid chromatography/mass spectrometry in an experimental group of patients: $X = 4,1 (< LLQ - 9,4 \text{ nM})$ in patients with ganglioneuroma $X = 6,4 (< LLQ - 15,3 \text{ nM})$ in patients with ganglioneuroblastoma (mixed) $X = 39,1 (< LLQ - 258 \text{ nM})$ in patients with ganglioneuroblastoma (nodular) $X = 147 (7,8 - 1060 \text{ nM})$ in patients with NB $X = 21,3 (7,8 - 880 \text{ nM})$ in patients LRG $X = 20,6 (7,9 - 68,3 \text{ nM})$ in patients IRG $X = 167 (16,1 - 1060 \text{ nM})$ in patients HRG $X = 28,2 (3,0 - 389 \text{ nM})$ in patients with recurrent NB GD2 study by liquid chromatography/mass spectrometry in the control group and in the group of patients with other malignant neoplasms: $X = 5,6 (< LLQ - 15,5 \text{ nM})$ in patients of the control group $X = 34 (6 - 111 \text{ nM})$ in patients with MB $X = 11 (< LLQ - 35 \text{ nM})$ in patients with HGG $X = 2,5 (< LLQ - 15 \text{ nM})$ in patients with ERMS, osteogenic sarcoma, ES, WT, GB, HL, NHL, AML - GD2 concentration > 200 nM saturates > 95 % of ch14, 18 binding sites, which may affect the effectiveness of therapy if the majority of active binding sites are occupied by circulating GD2

Note. NB – neuroblastoma; ERMS – embryonic rhabdomyosarcoma; ALL – acute lymphoblastic leukemia; WT – Wilms tumor; ES – Ewing's sarcoma; HL – Hodgkin's lymphoma; NHL – non-Hodgkin's lymphomas; AML – acute myeloid leukemia; RB – retinoblastoma; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, EFS – event-free survival; HPLC – high performance liquid chromatography; LRG – low risk group; IRG – intermediate risk group; HRG – high risk group; MB – medulloblastoma; GB – hepatoblastoma; HGG – high grade gliomas.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller 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. PMID: 16919772.
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., Weiss W.A. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78. PMID: 27830764.
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3. PMID: 28786082.
- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Matthay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):985–93. doi: 10.1002/pbc.24433.
- Ladenstein R., Ambros I.M., Pötschger U., Amann G., Urban C., Fink F.M., Schmitt K., Jones R., Slociak M., Schilling F., Ritter J., Berthold F., Gadner H., Ambros P.F. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):83–92. doi: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9. PMID: 11464912.
- Simon T., Spitz R., Faldum A., Hero B., Berthold F. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(12):791–6. PMID: 15591897.
- Petrov I., Suntsova M., Ilnitskaya E., Roumiantsev S., Sorokin M., Garazha A., Spirin P., Lebedev T., Gaifullin N., Larin S., Kovalchuk O., Konovalov D., Prassolov V., Roumiantsev A., Buzdin A. Gene expression and molecular pathway activation signatures of MYCN-amplified neuroblastomas. *Oncotarget*. 2017;8(48):83768–80. doi: 10.18632/oncotarget.19662. PMID: 29137381.
- Wu Z.L., Schwartz E., Seeger R., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res*. 1986;46(1):440–3. PMID: 3940209.
- Fleurence J., Fougeray S., Bahri M., Cochonneau D., Clémenceau B., Paris F., Heczey A., Birklé S. Targeting O-Acetyl-GD2 Ganglioside for Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2017;2017:5604891. doi: 10.1155/2017/5604891.
- Svennerholm L. Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J Neurochem*. 1963;10:613–23. doi: 10.1111/j.1471-4159.1963.tb08933.x. PMID: 14066623.
- Lopez P.H., Schnaar R.L. Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation. *Curr Opin Struct Biol*. 2009;19(5):549–57. doi: 10.1016/j.sbi.2009.06.001.
- Schulz G., Cheres D.A., Varki N.M., Yu A., Staffileno L.K., Reisfeld R.A. Detection of ganglioside GD2 in tumor tissues and sera of neuroblastoma patients. *Cancer Res*. 1984;44(12 Pt 1):5914–20. PMID: 6498849.
- Kolter T. Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochem*. 2012;2012:506160. doi: 10.5402/2012/506160. PMID: 25969757.
- Sariola H., Terävä H., Rapola J., Saarinen U.M. Cell-surface ganglioside GD2 in the immunohistochemical detection and differential diagnosis of neuroblastoma. *Am J Clin Pathol*. 1991;96(2):248–52. doi: 10.1093/ajcp/96.2.248. PMID: 1713742.
- Portoukalian J., David M.J., Gain P., Richard M. Shedding of GD2 ganglioside in patients with retinoblastoma. *Int J Cancer*. 1993;53(6):948–51. doi: 10.1002/ijc.2910530614.
- Suzuki M., Cheung N.K. Disialoganglioside GD2 as a therapeutic target for human diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(3):349–62. doi: 10.1517/14728222.2014.986459.
- Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
- Yu R.K., Tsai Y.T., Ariga T., Yanagisawa M. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides--an overview. *J Oleo Sci*. 2011;60(10):537–44. doi: 10.5650/jos.60.537. PMID: 21937853.
- Berois N., Osinaga E. Glycobiology of neuroblastoma: impact on tumor behavior, prognosis, and therapeutic strategies. *Front Oncol*. 2014;4:114. doi: 10.3389/fonc.2014.00114. PMID: 24904828.
- Balis F.M., Busch C.M., Desai A.V., Hibbitts E., Naranjo A., Bagatell R., Irwin M., Fox E. The ganglioside GD2 as a circulating tumor biomarker for neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28031. doi: 10.1002/pbc.28031.
- Kholodenko I.V., Kalinovskiy D.V., Doronin I.I., Deyev S.M., Kholodenko R.V. Neuroblastoma Origin and Therapeutic Targets for Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2018;2018:7394268. doi: 10.1155/2018/7394268. PMID: 30116755.
- Busch C.M., Desai A.V., Moorthy G.S., Fox E., Balis F.M. A validated HPLC-MS/MS method for estimating the concentration of the ganglioside, GD2, in human plasma or serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018;1102–1103:60–5. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.10.010.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
- 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):173–88. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(3):173–88. (In Russ.)].
- Yoshida S., Fukumoto S., Kawaguchi H., Sato S., Ueda R., Furukawa K. Ganglioside G(D2) in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis. *Cancer Res*. 2001;61(10):4244–52. PMID: 11358851.
- Shibuya H., Hamamura K., Hotta H., Matsumoto Y., Nishida Y., Hattori H., Furukawa K., Ueda M., Furukawa K. Enhancement of malignant properties of human osteosarcoma cells with disialyl gangliosides GD2/GD3. *Cancer Sci*. 2012;103(9):1656–64. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02344.x.
- Furukawa K., Hamamura K., Ohkawa Y., Ohmi Y., Furukawa K. Disialyl gangliosides enhance tumor phenotypes with differential modalities. *Glycoconj J*. 2012;29(8–9):579–84. doi: 10.1007/s10719-012-9423-0.
- Ladisch S., Kitada S., Hays E.F. Gangliosides shed by tumor cells enhance tumor formation in mice. *J Clin Invest*. 1987;79(6):1879–82. doi: 10.1172/JCI113031. PMID: 3584474.
- Ladisch S., Ulsh L., Gillard B., Wong C. Modulation of the immune response by gangliosides. Inhibition of adherent monocyte accessory function in vitro. *J Clin Invest*. 1984;74(6):2074–81. doi: 10.1172/JCI111631. PMID: 6511916.
- Diatlovitskaia E.V., Kliuchareva E.V., Matveeva V.A., Sinitsyna E.V., Akhmed-Zade A.Sh. Effect of gangliosides on the cytotoxic activity of natural killers from Syrian hamsters. *Biokhimiia*. 1985;50(9):1514–6. PMID: 4052509.
- Ladisch S., Wu Z.L. Detection of a tumour-associated ganglioside in plasma of patients with neuroblastoma. *Lancet*. 1985;1(8421):136–8. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91906-3. PMID: 2857215.
- Ladisch S., Wu Z.L., Feig S., Ulsh L., Schwartz E., Floutsis G., Wiley F., Lenarsky C., Seeger R. Shedding of GD2 ganglioside by human neuroblastoma. *Int J Cancer*. 1987;39(1):73–6. doi: 10.1002/ijc.2910390113. PMID: 3539825.

33. Barkal A., Di Cesare J.L. Influence of sialic acid groups on the retention of glycosphingolipids in blood plasma. *Biochim Biophys Acta*. 1975;398(2):287–93. doi: 10.1016/0005-2760(75)90144-7. PMID: 1182139.
34. Czaplicki D., Horwacik I., Kowalczyk A., Wieczorek A., Bolek-Marzec K., Balwierz W., Kozik A., Rokita H. New method for quantitative analysis of GD2 ganglioside in plasma of neuroblastoma patients. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(3):423–31. PMID: 19724779.
35. Valentino L., Moss T., Olson E., Wang H.J., Elashoff R., Ladisch S. Shed tumor gangliosides and progression of human neuroblastoma. *Blood*. 1990;75(7):1564–7. PMID: 2317562.
36. Ladisch S., Gillard B. A solvent partition method for microscale ganglioside purification. *Anal Biochem*. 1985;146(1):220–31. doi: 10.1016/0003-2697(85)90419-1. PMID: 3993932.
37. Ladisch S., Gillard B. Isolation and purification of gangliosides from plasma. *Methods Enzymol*. 1987;138:300–6. doi: 10.1016/0076-6879(87)38025-5. PMID: 3600328.
38. Ledeen R.W., Yu R.K. Gangliosides: structures, isolation, and analysis. In: *Methods in enzymology*. V. Ginsburg (ed.). Vol. 83, Part D. Academic Press, New York, 1982. Pp. 139–191.
39. Terzic T., Cordeau M., Herblot S., Teira P., Cournoyer S., Beaunoyer M., Peuchmaur M., Duval M., Sartelet H. Expression of Disialoganglioside (GD2) in Neuroblastic Tumors: A Prognostic Value for Patients Treated With Anti-GD2 Immunotherapy. *Pediatr Dev Pathol*. 2018;21(4):355–62. doi: 10.1177/1093526617723972.
40. Keyel M.E., Reynolds C.P. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics*. 2018;13:1–12. doi: 10.2147/BTT.S114530.
41. Mujoo K., Cheres D.A., Yang H.M., Reisfeld R.A. Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity and suppression of tumor growth. *Cancer Res*. 1987;47(4):1098–104. PMID: 3100030.

Статья поступила в редакцию: 20.09.2021. Принята в печать: 22.10.2021.

Article was received by the editorial staff: 20.09.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.

Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы)

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

Несмотря на значительные успехи в лечении и высокие показатели излечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, пациенты все еще страдают от многочисленных нежелательных лекарственных реакций, иногда требующих снижения дозы или даже прекращения приема цитотоксических препаратов с вторичным риском рецидива заболевания. Кроме того, исследователи отмечают значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания, что обуславливает роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении генетических полиморфизмов в генах-кандидатах для оптимизации лечения заболевания. По всему миру проводятся исследования, направленные на анализ корреляций между генетическими полиморфизмами и проявлениями токсичности в различных этнических группах больных. В России подобные исследования крайне редки. В данной обзорной статье мы приводим аннотации генов-кандидатов лекарств с наивысшей степенью доказательности их роли в проявлении различных клинических вариантов токсичности и предложения по дальнейшему внедрению ФГ для индивидуализации протоколов лечения детей с ОЛЛ.

Ключевые слова: фармакогенетика, лекарственная токсичность, цитостатики, химиотерапия, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):60–70.

Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review)

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

In spite of great successes in treatment and high incidence of surveillance in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), patients are addicted to many drugs adverse events, which sometimes indicate to decrease the dose or even cytotoxic drug interruption with following risk of secondary disease relapse. Besides, researches found significant inter-individual variability of drugs toxicity and disease outcome. This fact specify a role of pharmacogenetics (PGx) in genetic polymorphism revealing in gene-candidates for treatment optimization. Global wide initiated studies of correlation analysis between genetic polymorphism and toxicity effects of ALL treatment in different ethnic groups of patients. In Russia such studies are rare.

In the current review we present annotations of gene-candidates of drugs with highest degree of proof their role in different types of clinical toxicity variants and recommendations for following PGx use in individualization of treatment protocols for pediatric ALL.

Key words: pharmacogenetic, drug toxicity, cytostatics, chemotherapy, acute lymphoblastic leukemia, children

For citation: Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):60–70.

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, составление резюме, 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, composing a resume, 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

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным гемобластозом у детей, составляя около 30 % детских онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на значительные успехи в лечении этого заболевания, при котором доля излечения достигает 94 %, пациенты по-прежнему страдают от нежелательных лекарственных реакций, иногда требующих снижения дозы или прекращения приема цитотоксических препаратов с вторичным риском рецидива заболевания. Кроме того, исследователи отмечают значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания, что определяет роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении генетических полиморфизмов в генах-кандидатах для оптимизации лечения ОЛЛ [1].

В настоящее время существуют различные варианты протоколов лечения ОЛЛ у детей, но все они имеют много общих черт, используют сходные лекарственные препараты и позволяют провести комплексный анализ эффективности и токсичности, что делает ОЛЛ идеальной платформой для ФГ-анализа. Современные программы лечения включают индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию и поддерживающую терапию. Общая продолжительность лечения составляет 2–3 года в зависимости от прогностической группы риска и интенсивности протокола терапии [2, 3].

Фармакогеномика зародилась на стыке 2 дисциплин: фармакологии (науки о лекарствах и их действии на организм) и геномики (изучении групп генов и их функций). Ее цель — выявить связь между наследуемым признаком и лекарственной реакцией. Индивидуальные лекарственные реакции зависят от наследственных различий в фармакокинетике (процессах всасывания, распределения, метаболизма и выведения из организма лекарственных веществ) и фармакодинамике (изменениях молекул, участвующих в механизмах действия лекарств) [2, 3].

Под термином ФГ понимают изучение влияния отдельных генов на лекарственные реакции, чем подчеркивается отличие от фармакогеномики, изу-

чающей влияние на такие реакции целого генома, но часто эти термины используют взаимозаменяемо. Гены, которые можно ассоциировать с проявлениями сложных признаков или заболеваний, называют генами-кандидатами.

В ФГ используются 2 основных метода исследования: метод полимеразной цепной реакции с использованием генов-кандидатов и GWAS-подход (*Genome-Wide Association Studies*, исследование GWA, или же GWAS) с применением полногеномного исследования ассоциаций. Отличаются они главным образом шириной оцениваемых мишеней. Оба подхода имеют преимущества и ограничения по сравнению друг с другом, и, несмотря на многочисленные дискуссии и споры, оба подхода, вероятно, станут основой фармакогеномных исследований в обозримом будущем [3]. В рамках GWAS обрабатываются полные последовательности ДНК каждого участника исследования. Часто GWAS проводится как поиск связей между определенным заболеванием и единичными различиями в аллелях генов. Эти различия размером в один нуклеотид, оказавшиеся весьма эффективными маркерами при сравнении геномов, называются однонуклеотидными полиморфизмами, или снипами (от англ. SNP, single nucleotide polymorphism). Снипы сами по себе — результат точечных мутаций. Полногеномный поиск связей устанавливает корреляцию конкретного варианта генома, характеризующегося уникальным набором снипов, с наличием какого-либо заболевания. Данное обстоятельство делает GWAS особенно ценным для современной биомедицины: анализ генетической предрасположенности к заболеваниям, как и соответствующее прогнозирование — основа для персонализации лечения и профилактики [4].

GWAS основывается на анализе частоты встречаемости аллелей различных генов: если при сравнении ДНК внутри выборки некоторые аллели генов встречаются у людей с исследуемым фенотипом значимо чаще, чем другие, именно их можно условно признать «ответственными» за проявление этого фенотипа. Следовательно, главные критерии применимости GWAS — наличие репрезентативной выборки (как правило, с большим количеством участников)

и, конечно, сама возможность выявить связь (ассоциацию) между генотипом и фенотипом.

Существуют специальные базы данных, например GWAS Central, где представлены в открытом доступе наиболее полные собрания известных сипов, *P*-значения ассоциаций и прочая тематическая информация. Для визуализации данных в GWAS используют так называемые манхэттенские графики, где степень ассоциации отображается как отрицательный логарифм *P*-значения в зависимости от локуса, т. е. геномных координат сипа [5].

P-значение (*p*-value) — величина, применяемая при тестировании статистических гипотез, вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы. Если говорить о GWAS, то чем ниже этот показатель, тем достовернее ассоциация SNP с фенотипическим признаком; значение *P* в идеале должно быть очень низким, ориентировочно 10^{-7} – 10^{-8} [4].

Опубликовано несколько обзорных ФГ-исследований при ОЛЛ у детей, в большинстве из которых проведены убедительные параллели между генетическими полиморфизмами и проявлениями токсичности некоторых препаратов [6–10]. Тем не менее основным недостатком исследований ФГ при ОЛЛ у детей является то, что в каждой фазе протокола лечения пациенты получают комбинацию различных препаратов с многократно перекрывающимися токсическими эффектами, такими как гепато-, нефро-, нейро-, гастроинтестинальная токсичность и миелосупрессия. Кроме того, иногда «лекарственно-генные» взаимодействия усугубляются «лекарственно-лекарственными» взаимодействиями, как в случае 6-меркаптопурина (6-МР) и метотрексата (МТХ) [11]. Соответственно, сложно определить препарат, с которым связана ФГ токсичность или эффективность, чтобы соответствующим образом скорректировать дозу либо начать превентивные меры сопроводительной терапии, направленной на коррекцию прогнозируемой токсичности [12–14]. В обзорной статье мы приводим аннотации генов-кандидатов с наивысшей степенью доказательности, ассоциированные с лекарственной токсичностью и предложения по дальнейшему внедрению ФГ для индивидуализации протоколов лечения детей с ОЛЛ.

Миелотоксичность

Цитотоксические химиотерапевтические препараты особенно активны в отношении делящихся клеток, например, в костном мозге, что приводит к развитию миелотоксичности. В программной терапии ОЛЛ почти все препараты могут вызывать гематологическую токсичность, однако большинство ФГ-исследований было сосредоточено на 6-МР и МТХ, поскольку оба препарата обычно назначаются в комбинации на этапах консолидации и поддерживающей терапии.

6-МР является пролекарством, и его активные метаболиты, тиогуанин и тиодезоксигуанин нуклеотидтрифосфат (TGTP и Td GTP), приводят к цитотоксичности, вызывая повреждение РНК и ДНК

соответственно [15]. МТХ является антифолатом со сложным фармакодинамическим путем, который в конечном итоге приводит к ингибированию синтеза нуклеотидов [16]. Гены-кандидаты, которые наиболее подробно оценивались в связи с миелотоксичностью и непереносимостью препарата или его клиренсом, включали гены, кодирующие транспортеры, ферменты детоксикации и ферменты метаболических путей пуринов и антифолатов.

Исследования генов-кандидатов показали значительные ассоциации между полиморфизмами в члене 1 подсемейства АТФ-связывающих кассет (*ABCB1*), который кодирует мембранный транспортер — Р-гликопротеин, и миелотоксичностью во время лечения ОЛЛ [17]. Группой исследователей N.K. Zgheib et al. была обнаружена значимая ассоциация между тяжелой нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов < 500/мкл) и носительством вариантов аллелей *ABCB1 rs1045642* и *rs1128503* у 127 ливанских пациентов с ОЛЛ [18], а один из этих полиморфизмов — *rs1045642* в *ABCB1* — может быть ассоциирован с развитием потенциально опасных для жизни инфекций во время терапии ОЛЛ, как было обнаружено у 70 пациентов из Саудовской Аравии [19].

Аналогичным образом полиморфизм члена 2 подсемейства С АТФ-связывающих транспортных белков (*ABCC2*) — 24C>T (*rs717620*) способствовал изменению кинетики МТХ, увеличивая его концентрацию в плазме, и определял более высокий риск лейкопении, анемии и тромбоцитопении [18, 20]. Полиморфизмы 4-го члена подсемейства С АТФ-связывающих кассет (*ABCC4*) коррелируют с миелотоксичностью 6-МР, при этом аллельный вариант *rs2274407* был достоверно ассоциирован с нейтропенией, агранулоцитозом и лейкопенией [21]. Другой аллельный вариант *ABCC4 (rs3765534)*, исследованный Y. Tanaka et al. в Японии у 95 пациентов, был также связан с тяжелой лейкопенией [22].

В дополнение к АТФ-связывающим кассетам генетические полиморфизмы в генах восстановленных переносчиков фолатов или мембранных транспортеров растворенных веществ (RFC или SLC) также рассматриваются как гены-кандидаты, обуславливающие миелотоксичность, связанную с лечением ОЛЛ. Датские ученые J. Gregers et al. исследовали полиморфизмы члена 1 семейства 19 транспортеров растворенных веществ (*SLC19A1*, который участвует в транспорте МТХ через клеточную мембрану) у 563 пациентов. Оказалось, что более выраженная степень миелотоксичности наблюдается у больных с генотипом *SLC19A1* дикого типа (*rs1051266*) [23]. Более того, было обнаружено, что аллельные варианты переносчика органических анионов растворенного вещества 1B1 *SLCO1B1 (rs4149056 и rs1104587)* связаны с более низкой плазменной концентрацией 6-МР и переносимостью МТХ [24].

Кроме того, выявлены генетические варианты в ферментах детоксикации. Глутатион S-трансфераза Mu 1 (*GSTM1*) кодирует фермент, который участвует

в детоксикации канцерогенов и терапевтических препаратов, путем конъюгации с глутатионом. У пациентов с нулевым генотипом *GSTM1* (*rs4025935*) по сравнению с больными с ненулевым генотипом *GSTM1* отмечалось достоверное повышение частоты тяжелых инфекционных осложнений при лечении ОЛЛ [25]. Аналогичным образом полиморфизмы *1298CT* или *TT* в гене глицин-N-метилтрансферазы (*GNMT*) (*rs10948059*), кодирующем печеночный детоксицирующий фермент, продемонстрировали более высокий риск гематологической токсичности по сравнению с диким типом *GNMT CC* [26].

Другая группа генов участвует в фармакокинетическом (ФК) пути тиопуринов, и было обнаружено, что генетические полиморфизмы в этих генах влияют на токсичность и переносимость 6-МР. Тиопурин S-метилтрансфераза (*TPMT*) — это фермент, который превращает тиопуриновые препараты в неактивные метаболиты. Дефектные аллели данного фермента снижают активность кодирующего гена и повышают концентрацию тиопуриновых препаратов, в частности 6-МР, вызывая более высокую токсичность [15]. В многочисленных исследованиях, проведенных к настоящему времени, изучение ФГ было выполнено с анализом *TPMT*. Например, исследования генов-кандидатов, проведенные в Белграде (68 больных) и Британии (1135 пациентов) изучали варианты аллелей однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) *TPMT*3B* и **3C* (*rs1800460* и *rs1142345* соответственно). Было показано, что при обнаружении *rs1800460* и *rs1142345* частота цитопении оказалась значимо выше и чаще требовала коррекции дозы химиопрепаратов, чем у детей с вариантом *TPMT* дикого типа [27, 28]. В данной группе больных отмечалась также повышенная частота инфекционных осложнений III–IV степени, происходило более частое снижение целевой дозы 6-МР и вынужденные перерывы в химиотерапии (ХТ) во время поддерживающего лечения [29].

Другим важным участником ФГ-исследований, связанным с тиопуриновой миелотоксичностью, является нуклеозидный дифосфат-связывающий мотив X-типа (*NUDT15*), который кодирует фермент, являющийся негативным регулятором активации тиопуринов. Полиморфизмы в этом гене могут приводить к токсическому накоплению метаболитов тиопуринов. Варианты *NUDT15* (*rs116855232*, *rs55440599* и *rs147390019*) способствуют повышенному риску развития лейкопении и непереносимости 6-МР, что подтверждено результатами работ, проведенных в Китае, Азии и Африке [30–32]. Исследование GWAS, включавшее генетический анализ полиморфизмов 1028 детей разных рас, показало, что пациенты с генотипом *TT* в *rs116855232* были более чувствительны к терапии 6-МР по сравнению с пациентами с генотипами *TC* и *CC*. Эти результаты были воспроизведены в работе J.J. Yang у 371 пациента с ОЛЛ и в ряде других исследований [33, 34].

Наконец, были также описаны варианты инозинтрифосфатазы (*ITPA*), которая кодирует ITPA, — фермент, утилизирующий пурины, захваченные в форме ИТР. Например, у 19 британских больных ОЛЛ с вариантом *ITPA IVS2+21A>C* (*rs7270101*) были значительно более высокие концентрации активного метаболита 6-тиогуанина, что ассоциировалось с тромбоцитопенией [35]. Более того, риск длительной нейтропении был выше в индийской, ливанской и курдской популяциях детей, гетерозиготных по полиморфизму *ITPA 94C>A* (*rs1127354*) и носителей аллельного варианта этого же SNP [36].

Полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты в метаболическом пути фолатов, могут изменять толерантность к МТХ. Метилентетрагидрофолат редуктаза (*MTHFR*) кодирует лимитирующий фермент в метиловом цикле. В голландском исследовании, включавшем 81 больного, описаны гены-кандидаты *MTHFR A1298C* (*rs1801131*) и *C677T* (*rs1801133*), связанные с миелотоксичностью МТХ [37]. В ливанской популяции больных указанные полиморфизмы достоверно чаще сопровождалось развитием анемического синдрома [18]. При анализе ассоциаций между полиморфизмами и миелосупрессией в общеевропейской популяции оказалось, что в случае гомозиготного носительства (генотип *TT*) по тому же SNP (*rs1801133*), наблюдалась более выраженная миелосупрессия [38]. Кроме того, при полиморфизме *MTHFR C677T* (*CT*, *TT*) уровень МТХ в сыворотке крови был значительно выше через 24 ч после введения, но токсичности не наблюдалось. Что касается пациентов с полиморфизмом *MTHFR A1298C* (*AC*, *CC*), то у них значительно выше концентрация МТХ в сыворотке крови была через 48 ч, чаще встречались анемия, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения [39].

Были описаны варианты гена дигидрофолат-редуктазы (*DHFR*), который кодирует фермент, восстанавливающий дигидрофолат до тетрагидрофолата (*THF*). Установлено, что дикие типы 2 генетических полиморфизмов: *-317AG* (*rs408626*) и *-680CA* (*rs442767*) — связаны с тяжелой лейкопенией при анализе индийской популяции пациентов, получавших МТХ [40]. Среди пациентов из Испании при обнаружении *I* аллеля полиморфизма *19pb D/I* в гене *DHFR* (*rs70991108*) достоверно чаще лечение осложнялось тромбоцитопенией, а в случаях генотипа *CC* в SNP — *680CA* в *DHFR* — нейтропенией [41].

Циклин D1 (*CCND1*) является регулятором клеточного цикла, который участвует в экспрессии генов, таких как ген *DHFR* [42]. Соответственно, у гомозиготных индивидуумов с вариантом аллеля *CCND1 G870A* (*rs603965*) были существенно короче периоды тяжелой гематологической токсичности при лечении МТХ [42]. Дополнительные гены-кандидаты включают лизосомальный фермент гамма-глутамат гидролазу (*GGH*), который кодирует фермент, метаболизирующий полиглутаматы МТХ (МТХ-PG) обратно в МТХ, что приводит к снижению эффективности препарата.

Так, Garcia-Bournissen et al. показали более высокую частоту тромбоцитопении II степени у 239 европейцев, носителей полиморфизма *GGH (rs11545078) A*, по сравнению с теми, у кого полиморфизм отсутствует [43]. Наконец, метионин синтаза (*MTR*) — еще один ген, участвующий в метаболическом пути фолатов, влияет на ФК и токсичность MTX. Доказана ассоциация между полиморфизмом *MTR rs3768142* и гранулоцитопенией в группе из 118 больных венгерского происхождения [44].

Мукозит

Еще одним из побочных эффектов терапии MTX является мукозит [45]. Терапия мукозита — интенсивная и длительная, требующая массивной местной обработки слизистых антисептиками, а в тяжелых случаях — системной антибактериальной и противогрибковой терапии. Ряд исследований был посвящен анализу корреляций между ФГ и степенью выраженности мукозита при ОЛЛ. Достоверные корреляции связаны с SNPs в переносчиках лекарственных препаратов и ферментах, участвующих в транспорте и метаболическом пути MTX.

В Детском исследовательском госпитале St. Jude провели анализ герминальных SNP у детей с впервые диагностированным ОЛЛ, проходивших лечение по протоколу Total XIIIB [45]. Два SNP в *SLCO1B1*, *rs11045879 T* и *rs4149081 G*, аллели дикого типа были связаны с мукозитом как в фазе консолидации, так и на этапе поддерживающего лечения. Однако полученные результаты не подтвердились в группе больных, получавших терапию по протоколу Total XV. Это объясняется тем, что в рамках протокола Total XV проводилась коррекция дозы MTX на основании фармакогенетического профиля пациента для достижения общей стабильной концентрации MTX в плазме. В работе Salazar et al. также показано, что в испанской популяции больных с вариантным генотипом другого SNP в гене *SLC19A1 (rs1051266)* наблюдалась более высокая частота мукозита при лечении ОЛЛ [41]. Lopez-Lopez et al. проанализировали полиморфизмы в 12 наиболее важных генах, участвующих в транспорте MTX, у детей с В-линейным ОЛЛ испанской популяции. Среди многих SNP, связанных с токсичностью лечения, полиморфизмы в *SLC22A6*, *ABCC2* и *ABCC1 (rs4149172, rs717620 и rs2230671)* соответственно были достоверно связаны с мукозитом [46]. Наконец, den Hoed et al. противопоставили свои результаты другим исследованиям, изучая гены-кандидаты у пациентов с ОЛЛ, получавших лечение в соответствии с протоколом ALL-10 Голландской группы детских онкологов. Интересно, что они не обнаружили ассоциации между ранее изученными SNP и мукозитом, такими как в *SLCO1B1*. Однако их данные показали, что генотип дикого типа *rs7317112* в *ABCC4* был предиктором мукозита по сравнению с аллелем *G*-варианта. После анализа данных с поправкой на возраст и пол было показано, что пациенты с полиморфизмом дикого

типа более склонны к тяжелому мукозиту. Все остальные изученные SNP не показали связи с мукозитом, вызванным лечением [47].

Что касается ферментов, участвующих в ФК-пути MTX, *MTHFR*-генотипы (*C677T/rs1801133* и *A1298T/rs1801131*) были оценены Moulik et al. у детей, получавших лечение по протоколу ХТ CCG-1961 в Северной Индии. Они обнаружили, что у большинства детей с носительством аллеля *rs1801131* развился мукозит, тогда как при генотипе *1298* дикого типа такой закономерности выявлено не было [48]. Клиническая картина мукозита усугублялась при дефиците фолатов. В исследовании Huang et al. при анализе токсических эффектов терапии при ОЛЛ на протоколе ALL-9, разработанном в Голландии, показано, что значительно больше пациентов с генотипом редуктазы 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (*MTRR (rs1801394) AG* или *GG* имели мукозит по сравнению с пациентами, у которых обнаруживался генотип дикого типа [37].

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность является существенным побочным эффектом многих цитотоксических препаратов, применяемых для лечения ОЛЛ, и ухудшение печеночной функции часто приводит к перерывам в лечении с последующим увеличением риска рецидива заболевания [49]. С печеночной токсичностью связаны различные генетические полиморфизмы. Они могут возникать в генах, не участвующих непосредственно в каком-либо известном лекарственном взаимодействии, например, в пататин-подобном фосфолипазном домен-содержащем белке 3 (*PNPLA3*); могут влиять на гены, играющие роль в метаболизме и действии химиотерапевтических агентов, таких как *ITPA*, *DHFR* и *MTHFR*, а также на проникновение внутрь клетки и взаимодействие лекарств, как это наблюдается в случае с *ABCB1* и *SLC19A1*.

В исследовании, включавшем 138 детей с ОЛЛ европейского происхождения, получавших циклофосфамид (CTX), даунорубин (DAU), L-аспарагиназу (LASPA), преднизолон (PRED) и винкристин (VINC), генетический полиморфизм в *PNPLA3 (rs738409)* был связан с 2,6-кратным риском токсического повреждения печени. Около 31 % детей, носителей полиморфизма, страдали от гепатотоксичности II–IV степени. Из них у 18 % показатели печеночных трансаминаз в 5 раз превышали нормальные значения [50]. *PNPLA3* кодирует адипонутрин, фермент, обнаруженный в гепатоцитах и участвующий в катаболизме и ремоделировании триацилглицерола [49]. В Детском исследовательском госпитале St. Jude при анализе полиморфизмов у 715 детей с ОЛЛ было показано, что у пациентов с этим полиморфизмом также значительно выше риск развития повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) после индукционной ХТ [51]. Детская онкологическая группа (COG) подтвердила результаты данного исследования на

большей группе больных (2285 детей). Выявленный генетический вариант может объяснить возникновение стеатогепатита у детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ, поскольку достоверно связан с биохимическими проявлениями гепатотоксичности [52, 53].

Полиморфизмы в других генах, например, кодирующих транспортеры лекарств, также изучались в связи с гепатотоксичностью при ОЛЛ, хотя доказательств этому меньше. Например, среди сербских больных отмечена достоверная ассоциация полиморфизма *rs2032582* в *ABCB1* и гепатотоксичности [28]. Следует отметить, что этот же полиморфизм был изучен Gregers et al. в Дании с использованием метода генов-кандидатов, и он не был связан со значительной гепатотоксичностью. Тем не менее в этом же исследовании аллель варианта *C* другого SNP в *ABCB1* (*rs1045642*) был связан с более выраженными проявлениями гепатотоксичности при использовании в программах терапии высокодозного MTX [17].

В дополнение к *ABCB1* генетический вариант в *SLC19A1* был ассоциирован с гепатотоксичностью, обусловленной MTX. Например, исследование генов-кандидатов, проведенное в скандинавской группе детей, показало значительно более высокое повышение уровня АЛТ у пациентов, получавших терапию высокодозным MTX, с полиморфизмом *SLC19A1 rs1051266* [23, 52]. Хотя больные в этом исследовании получали разные химиотерапевтические препараты, гепатотоксичность была связана с MTX из-за известной значимой функции белка RFC при терапевтическом эффекте MTX.

В итальянской группе из 122 больных ОЛЛ делеция в *DHFR* (*rs70991108*) была ассоциирована с 4,5-кратным повышением риска гепатотоксичности. При генетическом полиморфизме в *MTHFR* (*rs1801133*) также отмечено 5,2-кратное увеличение печеночной токсичности [54]. В другом исследовании генов-кандидатов японской детской популяции больных ОЛЛ, получавших 6-MP и MTX во время поддерживающей фазы терапии, проведен анализ дополнительных генетических полиморфизмов *MTHFR*, связанных с гепатотоксичностью. Так, у детей с комбинированными полиморфизмами *MTHFR 677TT*, *677CT* и *1298AC* был значительно выше риск тяжелого и опасного для жизни поражения печени [55].

Нейротоксичность

У пациентов, получающих ХТ, нейротоксичность может проявляться в различных формах, включая сенсорную, моторную и вегетативную дисфункции [56]. Токсическому воздействию чаще подвергается периферическая нервная система, так как центральная нервная система защищена от токсических агентов гематоэнцефалическим барьером. Было показано, что различные полиморфизмы либо предрасполагают, либо защищают пациентов в отношении неврологической токсичности во время лечения ОЛЛ. При анализе полиморфизмов, ассоциированных с нейротоксичностью,

проводится исследование генов цитросомы и микротрубочек, на которые нацелен VINC, и цитохрома P450A5 (*CYP3A5*), который отвечает за его метаболизм.

В работе Abaji et al., включившей 237 детей с ОЛЛ, выделены 2 генетических полиморфизма, которые ассоциированы с повышенным риском развития периферической нейропатии. Первый полиморфизм — *rs2781377* во втором белке ядерной оболочки, содержащем повторы спектрина (*SYNE2*), который кодирует несприн, белок, поддерживающий клеточный цитоскелет [57]. Интересно, что в экспериментальных работах на лабораторных животных, варианты *SYNE2* были связаны с неврологическими заболеваниями у мышей [58]. Кроме того, вариант *rs10513762* в гене митохондриального рибосомального белка *L47* (*MRPL47*) повышает риск нейротоксичности [57]. В исследованиях *in vitro* было показано, что ген *BAHD1* действует как регуляторный фактор воспаления и через эпигенетические механизмы способствует развитию вегетативных и сенсорных нейропатий [58]. Эти полиморфизмы, изученные Abaji et al. с помощью метода полногеномного секвенирования, были подтверждены в независимой репликационной когорте из 405 детей. В дополнение к этим исследованиям Ceppi et al. в европейской популяции из 339 больных ОЛЛ выявили 3 полиморфизма, которые способствовали повышенному или пониженному риску нейротоксичности. Было показано, что полиморфизм в активне гамма 1 (*ACTG1*) (*rs1135989*), который кодирует белок, поддерживающий клеточный цитоскелет, повышает риск нейротоксичности [59]. С другой стороны, варианты белка актина, гельсолин-подобного (*CAPG*) (*rs3770102*), приводят к снижению риска нейротоксичности. Продукты, кодируемые *CAPG*, играют важную роль в подвижности немускульных клеток через воздействие на цитоскелет [59]. Взаимодействие между *ACTG1*, *CAPG* и VINC было описано Verillis et al. Клеточные линии с устойчивостью к VINC имели сниженную экспрессию белковых продуктов *ACTG1* и *CAPG*. Кроме того, было показано, что полиморфизмы в *ABCB1* (*rs4728709*) и в *ABCC2* (*rs12826* и *rs3740066*) обладают нейропротективным эффектом [60].

Другие исследования показали, что некоторые полиморфизмы, предрасполагающие к нейротоксичности, могут встречаться в генах, которые кодируют белки, участвующие в действии винка-алкалоидов на нижележащие мишени. В 2015 г. проведено исследование этнически гетерогенной детской популяции 222 больных ОЛЛ с помощью GWAS. У 56 % пациентов с аллелем *TT* в *rs924607* в *CEP72* наблюдались нейропатии, тогда как при обнаружении дикого типа *CC* или гетерозиготного аллеля *CT74* данный показатель составлял 21,4 %. Дети с гомозиготным аллелем *TT* также чаще имели более тяжелую степень нейротоксичности [61]. Авторы связали нейротоксичность в этой когорте детей с VINC, поскольку винка-алка-

лоиды воздействуют на микротрубочки и центросомальные белки [57]. В дополнение к *CEP72* *CYP3A5* метаболизирует *VINC* в исследованиях *in vitro*. Egbelakin et al. продемонстрировали, что у детей с ОЛЛ из смешанной этнической группы с полиморфизмом *CYP3A5*3A* (*rs776746*) отмечались более тяжелая нейротоксичность, большая частота нейропатий и продолжительность неврологической дисфункции [62].

Остеонекроз

Остеонекроз — это патологический процесс, поражающий остециты и вызывающий гибель клеток; прогрессирующее состояние, в результате которого происходит разрушение суставной и костной тканей в течение нескольких месяцев. Одной из основных причин развития остеонекроза у детей, получающих терапию по поводу ОЛЛ, является прием глюкокортикоидов [64]. Многие исследователи пытались определить генетические полиморфизмы, которые могут прогнозировать повышенный риск остеонекроза. В ходе анализа генов-кандидатов у 291 пациента детского возраста смешанного расового происхождения было установлено, что вариант *rs6092* ингибитора-1 активатора плазминогена (*PAI-1* или *SERPINE-1*) — гена, связанного с подавлением фибринолиза и образованием тромбов, ассоциирован с существенно более высоким риском развития остеонекроза. Причем у детей с вариантом *GA/AA* остеонекроз отмечен в 27 %, тогда как при варианте *GG* — в 11,7 %. В Детском исследовательском госпитале St. Jude проведен анализ GWAS у 364 детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу Total XV. Было отмечено повышение риска развития остеонекроза при наличии варианта полиморфизма в кислой фосфатазе 1 (*ACP1*) (*rs12714403*), регуляторе дифференцировки остеобластов и других вариантах *SH3*-домена, содержащего YSC84-подобный белок 1 (*SH3YL1*) (*rs4241316*) [65].

В 2015 г. исследователи из COG и Детского исследовательского госпиталя St. Jude объединили результаты по анализу влияний генетических полиморфизмов на токсические эффекты ХТ, включая развитие остеонекроза, изучили полиморфизмы 2285 детей с ОЛЛ различных этнических групп. Выявлена высокая ассоциация с двумя относительно распространенными вариантами глутаматного *NMDA*-рецептора субъединицы 3A (*GRIN3A*) (*rs10989692*) и глутаматного ионотропного рецептора каинатного типа подъединицы 1 (*GRIK1*) (*rs2154490*) [66]. Достоверно показана вовлеченность варианта *GRIN3A* в развитие церебральной ишемии, артериальной эмболии и тромбоза [66]. Кроме того, отмечены 10 полиморфизмов, связанных с остеонекрозом: *rs79085477* и *rs75161997* в костном морфогенном белке 7 (*BMP7*), *rs1891059*, *rs115602884*, *rs74533616*, *rs80223967*, *rs17021408* и *rs61818937* в *PROX1-AS1*, *rs141059755* в длинной межгенной небелковой кодирующей РНК 251 (*LINC00251*) и *rs117532069* в стыковочном белке 5 (*DOK5*) [67]. Было показано, что *BMP7*

снижает образование остеокластов и, следовательно, резорбцию кости; вызывает апоптоз в гладкомышечных клетках сосудов, что может объяснить механизм повреждения сосудов как причину остеонекроза [68]. Сосудистое повреждение как один из основных факторов развития остеонекроза имеет в своей основе 2 полиморфизма (*rs2243057* и *rs6453253*) в рецепторе фактора свертывания тромбина II, подобном рецептору трипсина 1 (*F2RL1*). Взаимодействие между *F2RL1* и его рецептором *F2R* участвует в тромбообразовании, ангиогенезе и артериопатии.

Повышенный риск остеонекроза возникает при наличии полиморфизмов, влияющих на антиметаболические пути. Так, при исследовании генов-кандидатов среди этнически гетерогенной группы из 64 детей с ОЛЛ отмечена достоверная связь полиморфизма *rs45445694* *2R/2R* с низкой активностью фермента тимидилат синтазы (*TYMS*) и остеонекрозом. Данный полиморфизм определяет более низкий уровень тимидилат синтазы в клетке, что может объяснить повышенную токсичность антиметаболитов, таких как МТХ. Кроме того, был выявлен аллельный вариант полиморфизма в рецепторе витамина D (*VDR*) (*rs10735810*, который в настоящее время объединен с *rs2228570*). Генетические варианты в *VDR* ассоциированы с низкой минеральной плотностью костной ткани, что в сочетании с остеопатическим действием глюкокортикоидов при лечении ОЛЛ может повышать вероятность остеонекроза [68].

Нефротоксичность

Ухудшение функции почек является значимым осложнением ХТ ОЛЛ. Было показано, что пациенты, имеющие генетические полиморфизмы в эффлюксных насосах и транспортерах, общим субстратом которых является МТХ, имеют повышенный риск нефротоксичности, вызванной ХТ. Определено 5 генетических полиморфизмов, предрасполагающих к нефротоксичности (исследование проведено в группе из 151 больного ОЛЛ испанского происхождения). Так, аллельные варианты полиморфизмов *rs3740065* в *ABCC2*, *rs2619312* и *rs1678392* в *ABCC4*, *rs2622621* в *ABCG2*, а также аллель дикого типа *rs4149035* в *SLCO1B1* были связаны с нефротоксичностью и значительным повышением уровня креатинина крови [46].

Панкреатит

Для определения ФГ-факторов риска развития панкреатита, вызванного лечением, был проведен GWAS в когорте из > 5000 детей и молодых взрослых с ОЛЛ. Редкий нонсенс-вариант в гене карбоксипептидазы 2 (*CPA2*) (*rs199695765*) имел наиболее выраженную ассоциацию с риском развития панкреатита, обусловленного лечением [69].

Ген *CPA2* кодирует профермент панкреатической карбоксипептидазы, а описанный ранее SNP (*rs199695765*) приводит к ранним терминальным

события в пропептидной области. Другие 15 вариантов в *CPA2* также были связаны с панкреатитом. Следовательно, носители SNP *CPA2* должны рассматриваться как кандидаты на индивидуальное изменение дозы LASPA — препарата, наиболее часто вызывающего панкреатит во время лечения ОЛЛ [69]. В исследовании, где проводилось полноэкзомное секвенирование, Abaji et al. выделили сигналы, связанные с токсичностью LASPA, у 302 детей с ОЛЛ. Было показано, что 3 SNP ассоциированы с лекарственно-индуцированным панкреатитом: *rs72755233* в *ADAMTS17*, *rs3809849* в *MYBBP1A*, *rs9908032* в *SPECC1*. Два других SNP, которые оказались предикторами тромбоза в той же когорте пациентов, также коррелировали с риском развития панкреатита: носители аллеля *rs11556218* в *IL16* и носители аллеля *rs34708521* в *SPEF2* [70].

В Институте рака Dana-Farber подтверждено прогностическое влияние полиморфизмов *rs3809849* в *MYBBP1A*, *rs11556218* в *IL16* и *rs34708521* в *SPEF2* [69]. Полиморфизм *rs3809849* в гене *MYBBP1A* ранее не изучался. Этот ген кодирует MYB-связывающий белок 1A, который играет важную роль в митозе и регулирует клеточный цикл, кроме того, он является корепрессором фактора транскрипции ядерного фактора каппа В (NF-κB). Примечательно, что имеются данные, свидетельствующие о ключевой роли NF-κB в развитии острого панкреатита.

Реакции гиперчувствительности

Программы лечения детского ОЛЛ включают широкий спектр химиотерапевтических препаратов, однако реакции гиперчувствительности в основном были связаны с LASPA и обусловлены выработкой антител антиаспарагиназных иммуноглобулинов G (IgG), а не иммуноглобулинов E (IgE) [68]. Однако у небольшого числа больных, получающих ПЭГ-аспарагиназу, развиваются реакции гиперчувствительности без обнаружения антител [71, 72]. В данной группе больных анализируются возможные причины гиперчувствительности к аспарагиназе, среди которых не последнее место занимают генетические полиморфизмы. Так, было показано, что SNP в субъединице 1 (*GRIA1*) глутаматного ионотропного рецептора типа AMPA (*rs4958351*) связан с риском развития реакций гиперчувствительности. *GRIA1* кодирует субъединицу ионного канала, связанного с лигандом, который передает глутаминергические сигналы в центральной нервной системе. Общая кумулятивная частота реакций гиперчувствительности у пациентов с генотипами AA, AG и GG составила 74 %, 44 % и 32 % соответственно. Не было выявлено взаимосвязи между различными генотипами и тяжестью реакции [73]. SNPs в ядер-

ном факторе активированных Т-клеток 2 (*NFATC2*) (*rs6021191*) и главном комплексе гистосовместимости, класс II, DRβ1 (*HLA-DRB1*) (*rs17885382*) были связаны с реакциями гиперчувствительности к препаратам аспарагиназы. Эти результаты были подтверждены Kutszegi et al., ими была проведена реконструкция гаплотипа HLA-DRB1*07:01-HLA-DQA1*02:01-HLA-DQB1*02:02, который также положительно и значимо коррелировал с повышенным риском реакций гиперчувствительности [74].

Возможности практического применения результатов фармакогенетических исследований

Современные программы лечения ОЛЛ у детей являются высокоэффективными, но сопровождаются развитием токсических реакций. В результате анализа GWAS генов-кандидатов было выявлено множество наследственных генетических вариантов, связанных с межиндивидуальной вариабельностью токсичности и исхода лечения ОЛЛ. Для воспроизведения некоторых результатов необходимы дальнейшие исследования, а для внедрения этих тестов в клинику требуется более тесная совместная работа молекулярных биологов, генетиков и онкологов/гематологов. Несмотря на все имеющиеся клинические рекомендации и руководства, а также доказательства клинической пользы ФГ-тестирования при ОЛЛ у детей, оно еще не скоро войдет в рутинную клиническую практику. Препятствиями на пути к клиническому использованию ФГ-тестирования служат низкая информированность врачей о методике, высокая стоимость исследования, необходимость высококвалифицированных кадров и одобрение метода протокольными комитетами, поскольку терапия ОЛЛ у детей проводится по утвержденным протоколам. Тем не менее практическая значимость ФГ-тестирования очевидна — от индивидуального дозирования лекарственного препарата (с учетом полиморфизмов генов, определяющих метаболизм и клиренс цитостатика) до направленного предварительного сопроводительного лечения ожидаемой токсичности. Подобный подход в настоящее время принят рядом академических клиник в США (Детский исследовательский госпиталь St. Jude) [75] и проходит совместное крупномасштабное исследование в Европе [76]. Есть надежда, что с проведением большего количества исследований с помощью секвенирования нового поколения и совместных усилий по включению больших многонациональных когорт клиническое применение ФГ для ОЛЛ станет повседневной реальностью и положительно скажется на клинических результатах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Evans W.E., Crews K.R., Pui C.H. A health-care system perspective on implementing genomic medicine: pediatric acute lymphoblastic leukemia as a paradigm. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(2):224–9. doi: 10.1038/clpt.2013.9.
- Pavlovic S., Kotur N., Stankovic B., Zukic B., Gasic V., Dokmanovic L. Pharmacogenomic and Pharmacotranscriptomic Profiling of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: paving the Way to Personalized Treatment. *Genes.* 2019;10(3):3. doi: 10.3390/genes10030191.
- Chabner B.A., Longo D.L. Cancer chemotherapy, immunotherapy and biotherapy: Principles and practice, 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. Pp. 49–68.
- GWAS и психогенетика: консорциумы в поисках ассоциаций. [Электронный ресурс]: <https://biomolecula.ru/articles/gwas-i-psikhogenetika-konsortsiyumu-v-poiskakh-assotsiatsii> (дата обращения 07.12.2021). [GWAS and psychogenetics: consortia in search of associations. [Electronic resource]: <https://biomolecula.ru/articles/gwas-i-psikhogenetika-konsortsiyumu-v-poiskakh-assotsiatsii> (appeal date 07.12.2021). (In Russ.)].
- Pearson T.A., Manolio T.A. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA.* 2008;299(11):1335–44. doi: 10.1001/jama.299.11.1335.
- Lopez-Lopez E., Gutierrez-Camino A., Bilbao-Aldaiturriaga N., Pombar-Gomez M., Martin-Guerrero I., Garcia-Orad A. Pharmacogenetics of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics.* 2014;15(10):1383–98. doi: 10.2217/pgs.14.1064.
- Al-Mahayri Z.N., Patrinos G.P., Ali B.R. Pharmacogenomics in pediatric acute lymphoblastic leukemia: promises and limitations. *Pharmacogenomics.* 2017;18(7):687–99. doi: 10.2217/pgs-2017-0005.
- Lee S.H.R., Yang J.J. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(3):229–36. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.007.
- 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.
- Schmiegelow K., Nielsen S.N., Frandsen T.L., Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(7):503–17. doi: 10.1097/MPH.0000000000000206.
- Davidson M.L., Dalhoff K., Schmiegelow K. Pharmacogenetics influence treatment efficacy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):831–49. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181868570.
- Maxwell R.R., Cole P.D. Pharmacogenetic predictors of treatment-related toxicity among children with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(3):176–86. doi: 10.1007/s11899-017-0376-z.
- Relling M.V., Ramsey L.B. Pharmacogenomics of acute lymphoid leukemia: new insights into treatment toxicity and efficacy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(1):126–30. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.126.
- Zaza G., Cheok M., Krynetskaia N., Thorn C., Stocco G., Hebert J.M., McLeod H., Weinshilboum R.M., Relling M.V., Evans W.E., Klein T.E., Altman R.B. Thiopurine pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(9):573–4. doi: 10.1097/FPC.0b013e328334338f13.
- Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J., Ulrich C.M., French D., Zaza G., Dunnenberger H.M., Marsh S., McLeod H.L., Giacomini K., Becker M.L., Gaedigk R., Leeder J.S., Kager L., Relling M.V., Evans W., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(10):679–86. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283343dd93.
- 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/tj.2014.81.
- 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.
- El Fayoumi R.I., Hagra M.M., Abozenadaha A., Gari M., Abosoudah I., Shinawi T., Mirza T., Bawazir W. The influence of polymorphisms in the drug transporter, *ABCB1* on the toxicity of glucocorticoids in Saudi children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacol Rep.* 2019;71(1):90–5. doi: 10.1016/j.pharep.2018.09.010.
- Liu Y., Yi Y., Sheng Q., Xiaotong W., Fang L., Zhiyan T., Huaiping X., Ajing Z. Association of ABCC2–24C>T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS One.* 2014;9(3):e91384. doi: 10.1371/journal.pone.0091384.
- Hareedy M.S., El Desoky E.S., Woillard J.B., Thabet R.H., Ali A.M., Marquet P., Picard N. Genetic variants in 6-mercaptopurine pathway as potential factors of hematological toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Pharmacogenomics.* 2015;16(10):1119–34. doi: 10.2217/PGS.15.62.
- Tanaka Y., Nakadate H., Kondoh K., Nakamura K., Koh K., Manabe A. Interaction between NUDT15 and ABCC4 variants enhances intolerance of 6-mercaptopurine in Japanese patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(2):275–80. doi: 10.1038/tj.2017.12.
- Gregers J., Christensen I.J., Dalhoff K., Lausen B., Schroeder H., Rosthøj S., Carlsen N., Schmiegelow K., Peterson C. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood.* 2010;115(23):4671–7. doi: 10.1182/blood-2010-01-256958.
- Eldem I., Yavuz D., Cumaogullari O., Özge İ., Talia Ü.İ., Elif E.M., Doğanay E., Özdağ H., Şatiroğlu-Tufan N.L., Uysal L. SLCO1B1 Polymorphisms are Associated With Drug Intolerance in Childhood Leukemia Maintenance Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(5):e289–94. doi: 10.1097/MPH.0000000000001153.
- Marino S., Verzeznassi F., Tamaro P., Stocco G., Bartoli F., Decorti G., Rabusin M. Response to glucocorticoids and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid response. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):984–91. doi: 10.1002/pbc.22163.
- Smid A., Karas-Kuzelicki N., Jazbec J. *PACSIN2* polymorphism is associated with thiopurine-induced hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia undergoing maintenance therapy. *Sci Rep.* 2016;6:30244. doi: 10.1038/srep30244.
- Lennard L., Cartwright C.S., Wade R., Vora A. Thiopurine dose intensity and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: the influence of thiopurine methyltransferase pharmacogenetics. *Br J Haematol.* 2015;169(2):228–40. doi: 10.1111/bjh.13240.
- Milosevic G., Kotur N., Krstovski N., Lazic J., Zukic B., Stankovic B., Janic D., Katsila T., Patrinos G.P., Pavlovic S., Dokmanovic L. Variants in *TPMT*, *ITPA*, *ABCC4* and *ABCB1* Genes As Predictors of 6-mercaptopurine Induced Toxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Med Biochem.* 2018;37(3):320–7. doi: 10.1515/jomb-2017-0060.
- Albayrak M., Konyssova U., Kaya Z., Gursel T., Guntekin S., Percin E.F., Kocak U. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(5):1155–9. doi: 10.1007/s00280-011-1599-7.
- Liang D.C., Yang C.P., Liu H.C., Jaing T.H., Chen S.H., Hung I.J., Yeh T.C., Lin T.H., Lai C.L., Lai C.Y., Shih L.Y. *NUDT15* gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):536–9. doi: 10.1038/tj.2015.75.
- Soler A.M., Olano N., Méndez Y., Lopes A., Silveira A., Dabezies A., Castillo L., da Luz J.A. *TPMT* and *NUDT15* genes are both related to

- mercaptopurine intolerance in acute lymphoblastic leukaemia patients from Uruguay. *Br J Haematol*. 2018;181(2):252–5. doi: 10.1111/bjh.
32. Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V., Yang W., Klusmann F.A., Zhao X., Lin T.N., Hoshitsuki K., Nersting J., Kihira K., Hofmann U., Komada Y., Kato M., McCorkle R., Li L., Koh K., Najera C.R., Kham S.K., Isobe T., Chen Z., Chiew E.K., Bhojwani D., Jeffries C., Lu Y., Schwab M., Inaba H., Pui C.H., Relling M.V., Manabe A., Hori H., Schmiegelow K., Yeoh A.E., Evans W.E., Yang J.J. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet*. 2016;48(4):367–73. doi: 10.1038/ng.3508.
 33. Yang J.J., Landier W., Yang W., Liu C., Hageman L., Cheng C., Pei D., Chen Y., Crews K.R., Kornegay N., Wong F.L., Evans W.E., Pui C.H., Bhatia S., Relling M.V. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1235–42. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4671.
 34. Zhou H., Li L., Yang P. Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: *NUDT15*, *TPMT*, or *ITPA* genetic variants? *BMC Cancer*. 2018;18(1):516. doi: 10.1186/s12885-018-4398-2.
 35. Khera S., Trehan A., Bhatia P., Singh M., Bansal D., Varma N. Prevalence of *TPMT*, *ITPA* and *NUDT15* genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(2):341–8. doi: 10.1007/s00280-018-3732-3.
 36. Moradveisi B., Muwakkit S., Zamani F., Ghaderi E., Mohammadi E., Zgheib N.K. *TPMT*, *ITPA* and *NUDT15* Genetic Polymorphisms Predict 6-Mercaptopurine Toxicity in Middle Eastern Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Pharmacol*. 2019;10:916. doi: 10.3389/fphar.2019.00916.
 37. Huang L., Tissing W.J., de Jonge R., van Zelst B.D., Pieters R. Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(9):1798–800. doi: 10.1038/leu.2008.66.
 38. Chiusolo P., Reddick G., Casorelli I., Laurenti L., Sorà F., Mele L., Annino L., Leone G., Sica S. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol*. 2002;13(12):1915–8. doi: 10.1093/annonc/mdf322.
 39. Shimasaki N., Mori T., Torii C., Sato R., Shimada H., Tanigawara Y., Kosaki K., Takahashi T. Influence of *MTHFR* and *RFC1* polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(5):347–52. doi: 10.1097/MPH.0b013e318165b25d.
 40. Kodidela S., Pradhan S.C., Dubashi B., Basu D. Influence of dihydrofolate reductase gene polymorphisms *rs408626* (–317A>G) and *rs442767* (–680C>A) on the outcome of methotrexate-based maintenance therapy in South Indian patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1349–58. doi: 10.1007/s00228-015-1930-z.
 41. Salazar J., Altés A., del Río E., Estella J., Rives S., Tasso M., Navajas A., Molina J., Villa M., Vivanco J.L., Torrent M., Baiget M., Badell I. Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of *MTHFR* ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(5):379–85. doi: 10.1038/tpj.2011.25.
 42. Wang Q., He G., Hou M. Cell Cycle Regulation by Alternative Polyadenylation of CCND1. *Sci Rep*. 2018;8(1):6824. doi: 10.1038/s41598-018-25141-0.
 43. Garcia-Bournissen F., Moghrabi A., Krajcinovic M. Therapeutic responses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and haplotypes of gamma glutamyl hydrolase (*GGH*) gene. *Leuk Res*. 2007;31(7):1023–5. doi: 10.1016/j.leukres.2006.08.007.
 44. Oosterom N., Berrevoets M., den Hoed M.A.H., Zolk O., Hoerning S., Pluijm S.M.F., Pieters R., de Jonge R., Tissing W.J.E., van den Heuvel-Eibrink M.M., Heil S.G. The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (*TYMS*) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(10):223–9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000352.
 45. 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.
 46. Lopez-Lopez E., Ballesteros J., Piñan M.A., Sanchez de Toledo J., Garcia de Andoin N., 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.
 47. den Hoed M.A., Lopez-Lopez E., te Winkel M.L., Tissing W., de Rooij J.D., Gutierrez-Camino A., Garcia-Orad A., den Boer E., Pieters R., Pluijm S.M., de Jonge R., van den Heuvel-Eibrink M.M. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):248–54. doi: 10.1038/tpj.2014.63.
 48. Roy Moulik N., Kumar A., Agrawal S., Awasthi S., Mahdi A.A., Kumar A. Role of folate status and methylenetetrahydrofolate reductase genotype on the toxicity and outcome of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1379–84. doi: 10.3109/10428194.2014.947608.
 49. Hunger S.P., Loh M.L., Whitlock J.A., Winick N.J., Carroll W.L., Devidas M., Raetz E.A. COG Acute Lymphoblastic Leukemia Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):957–63. doi: 10.1002/pbc.24420.
 50. Gutierrez-Camino A., Martin-Guerrero I., Garcia-Orad A. PNPLA3 rs738409 and Hepatotoxicity in Children With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Validation Study in a Spanish Cohort. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(6):906. doi: 10.1002/cpt.756.
 51. Kienesberger P.C., Oberer M., Lass A., Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S63–8. doi: 10.1194/jlr.R800082-JLR200.
 52. He X., Yao P., Li M., Liang H., Liu Y., Du S., Zhang M., Sun W., Wang Z., Hao X., Yu Z., Gao F., Liu X., Tong R. A Risk Scoring Model for High-Dose Methotrexate-Induced Liver Injury in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Gene Polymorphism Study. *Front Pharmacol*. 2021;12:726229. doi: 10.3389/fphar.2021.726229.
 53. Liu Y., Fernandez C.A., Smith C., Yang W., Cheng C., Panetta J.C., Kornegay N., Liu C., Ramsey L.B., Karol S.E., Janke L.J., Larsen E.C., Winick N., Carroll W.L., Loh M.L., Raetz E.A., Hunger S.P., Devidas M., Yang J.J., Mullighan C.G., Zhang J., Evans W.E., Jeha S., Pui C.H., Relling M.V. Genome-Wide Study Links PNPLA3 Variant With Elevated Hepatic Transaminase After Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):131–40. doi: 10.1002/cpt.629.
 54. Ongaro A., De Mattei M., Della Porta M.G., Rigolin G., Ambrosio C., Di Raimondo F., Pellati A., Masieri F.F., Caruso A., Catozzi L., Gemmati D. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica*. 2009;94(10):1391–8. doi: 10.3324/haematol.2009.008326.
 55. Tanaka Y., Manabe A., Nakadate H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):1126–31. doi: 10.3109/10428194.2013.825902.
 56. Argyriou A.A., Bruna J., Marmiroli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):51–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012.
 57. Abaji R., Ceppi F., Patel S., Gagné V., Xu C.J., Spinella J.F., Colombini A., Parasole R., Buldini B., Basso G., Conter V., Cazzaniga G., Leclerc J.M., Laverdière C., Sinnett D., Krajcinovic M. Genetic risk factors for VIPN in childhood acute lymphoblastic leukemia patients identified using whole-exome sequencing. *Pharmacogenomics*. 2018;19(15):1181–93. doi: 10.2217/pgs-2018-0093.
 58. Mroß C., Marko M., Munck M., Glöckner G., Motameny S., Altmüller J., Noegel A.A., Eichinger L., Peche V.S., Neumann S. Depletion of Nesprin-2 is associated with an embryonic lethality phenotype in mice. *Nucleus*. 2018;9(1):503–15. doi: 10.1080/19491034.2018.1523664.
 59. Ceppi F., Langlois-Pelletier C., Gagné V., Rousseau J., Ciolino C., De Lorenzo S., Kevin K.M., Cijov D., Sallan S.E., Silverman L.B.,

- Neuberg D., Kutok J.L., Sinnett D., Laverdière C., Krajcinovic M. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2014;15(8):1105–16. doi: 10.2217/pgs.14.68.
60. Lopez-Lopez E., Gutierrez-Camino A., Astigarraga I., Navajas A., Echebarria-Barona A., Garcia-Miguel P., Garcia de Andoin N., Lobo C., Guerra-Merino I., Martin-Guerrero I., Garcia-Orad A. Vincristine pharmacokinetics pathway and neurotoxicity during early phases of treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2016;17(7):731–41. doi: 10.2217/pgs-2016-0001.
 61. Diouf B., Crews K.R., Lew G., Pei D., Cheng C., Bao J., Zheng J.J., Yang W., Fan Y., Wheeler H.E., Wing C., Delaney S.M., Komatsu M., Paugh S.W., McCorkle J.R., Lu X., Winick N.J., Carroll W.L., Loh M.L., Hunger S.P., Devidas M., Pui C.H., Dolan M.E., Relling M.V., Evans W.E. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2015;313(8):815–23. doi: 10.1001/jama.2015.0894.
 62. Zhang J., Fei T., Li Z., Zhu G., Wang L., Chen Y.G. BMP induces cochlin expression to facilitate self-renewal and suppress neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2013;288(12):8053–60. doi: 10.1074/jbc.M112.433995.
 63. Li L., Sajdyk T., Smith E.M.L., Chang C.W., Li C., Ho R.H., Hutchinson R., Wells E., Skiles J.L., Winick N., Martin P.L., Renbarger J.L. Genetic Variants Associated With Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Two Populations of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1421–8. doi: 10.1002/cpt.1324.
 64. Bond A.M., Bhalala O.G., Kessler J.A. The dynamic role of bone morphogenetic proteins in neural stem cell fate and maturation. *Dev Neurobiol*. 2012;72(7):1068–84. doi:10.1002/dneu.22022.
 65. Janke L.J., Liu C., Vogel P., Kawedia J., Boyd K.L., Funk A.J., Relling M.V. Primary epiphyseal arteriopathy in a mouse model of steroid-induced osteonecrosis. *Am J Pathol*. 2013;183(1):19–25. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.004.
 66. Maurer T., Zimmermann G., Maurer S., Stegmaier S., Wagner C., Hansch G.M. Inhibition of osteoclast generation: a novel function of the bone morphogenetic protein 7/osteogenic protein 1. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:171209. doi:10.1155/2012/171209.
 67. Zhang S., Fantozzi I., Tigno D.D., Yi E.S., Platoshyn O., Thistlethwaite P.A., Kriett J.M., Yung G., Rubin L.J., Yuan J.X. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(3):L740–54. doi: 10.1152/ajplung.00284.200265.
 68. Relling M.V., Yang W., Das S., Cook E.H., Rosner G.L., Neel M., Kaste S.C. Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3930–6. doi: 10.1200/JCO.2004.11.020.
 69. Liu C., Yang W., Devidas M., Cheng C., Pei D., Smith C., Carroll W.L., Raetz E.A., Bowman W.P., Larsen E.C., Maloney K.W., Martin P.L., Mattano L.A. Jr, Winick N.J., Mardis E.R., Fulton R.S., Bhojwani D., Howard S.C., Jeha S., Pui C.H., Hunger S.P., Evans W.E., Loh M.L., Relling M.V. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Pancreatitis in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2133–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5812.
 70. Abaji R., Gagné V., Xu C.J., Spinella J.F., Ceppi F., Laverdière C., Leclerc J.M., Sallan S.E., Neuberg D., Kutok J.L., Silverman L.B., Sinnett D., Krajcinovic M. Whole-exome sequencing identified genetic risk factors for asparaginase-related complications in childhood ALL patients. *Oncotarget*. 2017;8(27):43752–67. doi: 10.18632/oncotarget.17959. PMID: 28574850.
 71. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):227–32. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282. [Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-asparaginase: new about well-known drug. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2021;18(3):227–32. (In Russ.)].
 72. Fernandez C.A., Stewart E., Panetta J.C., Wilkinson M.R., Morrison A.R., Finkelman F.D., Sandlund J.T., Pui C.H., Jeha S., Relling M.V., Campbell P.K. Successful challenges using native *E. coli* asparaginase after hypersensitivity reactions to PEGylated *E. coli* asparaginase. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1307–13. doi: 10.1007/s00280-014-2464-2.
 73. Chen S.H., Pei D., Yang W., Cheng C., Jeha S., Cox N.J., Evans W.E., Pui C.H., Relling M.V. Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(2):191–6. doi: 10.1038/clpt.2010.94.
 74. Kutszegi N., Yang X., Gézi A., Schermann G., Erdélyi D.J., Semsei Á.F., Szalai C. HLA-DRB1*07:01-HLA-DQA1*02:01-HLA-DQB1*02:02 haplotype is associated with a high risk of asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017;102(9):1578–86. doi:10.3324/haematol.2017.168211.
 75. van der Wouden C.H., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K.C., Dávila-Fajardo C.L., Deneer V.H., Dolžan V., Ingelman-Sundberg M., Jönsson S., Karlsson M.O., Kriek M., Mitropoulou C., Patrinos G.P., Pirmohamed M., Samwald M., Schaeffeler E., Schwab M., Steinberger D., Stingl J., Sunder-Plassmann G., Toffoli G., Turner R.M., van Rhenen M.H., Swen J.J., Guchelaar H.J. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341–58. doi: 10.1002/cpt.602.
 76. Volpi S., Bult C.J., Chisholm R.L., Deverka P.A., Ginsburg G.S., Jacob H.J., Kasapi M., McLeod H.L., Roden D.M., Williams M.S., Green E.D., Rodriguez L.L., Aronson S., Cavallari L.H., Denny J.C., Dressler L.G., Johnson J.A., Klein T.E., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Perera M., Rasmussen-Torvik L.J., Rehm H.L., Ritchie M.D., Skaar T.C., Wagle N., Weinshilboum R., Weitzel K.W., Wildin R., Wilson J., Manolio T.A., Relling M.V. Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics: An Overview of US Programs and Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):778–86. doi: 10.1002/cpt.1048.

Статья поступила в редакцию: 04.11.2021. Принята в печать: 15.15.2021.

Article was received by the editorial staff: 04.11.2021. Accepted for publication: 15.12.2021.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80>

Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы

Ю.В. Диникина, М.Б. БелогуроваФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2**Контактные данные:** Юлия Валерьевна Диникина dinikinayulia@mail.ru

За последние 50 лет значительно улучшилась выживаемость детей при онкологических заболеваниях, в первую очередь благодаря реализации кооперативных клинических исследований, позволивших стандартизировать и контролировать лечение детского рака. Использование комбинации различных методов противоопухолевого лечения с интенсификацией режимов химиотерапии для групп высокого риска на сегодняшний день позволяет достигать 70 % выживаемости детей по совокупности нозологий. Тем не менее крайне актуальными остаются вопросы повышения эффективности и снижения токсичности терапии у пациентов в группах неблагоприятного прогноза. Наиболее перспективным направлением является персонификация существующих опций лечения с использованием методов таргетной и иммунотерапии. В статье приведены международные данные по современным опциям персонализированной терапии в детской онкологии.

Ключевые слова: детская онкология, гематология, персонифицированная терапия, секвенирование нового поколения, таргетная терапия, иммунотерапия, химиотерапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):71–80.

Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review

Yu. V. Dinikina, M. B. BelogurovaAlmazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia;
2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

In the last 50 years there has been significant improvement in survival for children with cancer, achieved by the implementation of cooperative clinical research trials that found an opportunity to standardize and to control treatment of childhood cancer. Combined modalities in treatment approaches, intensification of chemotherapy regimens for high-risk disease allow to reach 70 % survival rate of all cases. Yet there is still a need to improve outcomes and decrease side effects of anticancer treatment in groups of unfavorable prognosis. The most promising point is personification of treatment with a special focus on targeted drug therapies and immunotherapy. We reviewed recent international advances and unique options in precision medicine for pediatric cancers.

Key words: pediatric oncology, hematology, precision medicine, next-generation sequencing, targeted therapy, immunotherapy, chemotherapy

For citation: Dinikina Yu. V., Belogurova M. B. Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):71–80.

Информация об авторах

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейрои иммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник института онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Information about the authors

Yu. V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

M. B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

Вклад авторов

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

М.Б. Белогурова: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

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

M. B. Belogurova: development of the article design, scientific edition of the article

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901). / **Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

Введение

В сравнении с частотой онкологических заболеваний у взрослых, детский рак относится к числу редких болезней у детей и подростков [1]. В мире ежегодно диагностируется около 300 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте от 0 до 19 лет, что составляет 19,3 на 100,000 детского населения [2, 3]. В России в 2018 г. было выявлено 3878 новых случаев ЗНО у детей от 0 до 17 лет, а показатель заболеваемости составил 12,9 на 100 000 детского населения в указанной возрастной категории [3].

Онкологические заболевания у детей представлены большим числом нозологий, среди которых наиболее частыми являются опухоли центральной нервной системы (ЦНС), гемобластозы (лейкозы, лимфомы), а также другие солидные опухоли (нейробластома (НБ), опухоль Вильмса (ОВ), саркомы костей и мягких тканей). На рис. 1 приведены данные базы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), актуальные на ноябрь 2020 г. Общее число первичных пациентов в возрасте 0–19 лет составило 17 293 [4].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев онкологические заболевания у детей носят спорадический характер. Согласно данным 1990-х годов, только 1–10 % всех случаев детского рака ассоциировались с наличием наследственных

(герминативных) мутаций, тогда как по современным данным частота наследственных мутаций при солидных опухолях у детей составляет 16 %, при опухолях ЦНС – 8,6 % и при лейкозах – 3,9 % [5]. Известно более 565 генов, играющих роль на различных этапах клеточной трансформации, при этом не все из них будут являться значимыми для этиологии и патогенеза онкологических заболеваний [5]. Ранее, согласно установленным международным критериям, генетическое тестирование было показано в случаях (i) редких опухолей с известными вариантами генетической предрасположенности (например, аденокарцинома), (ii) билатеральных или мультифокальных опухолей (например, ОВ), (iii) возникновения опухолей в нехарактерном для данной нозологии возрасте (например, рак щитовидной железы у детей раннего возраста), (iv) первично-множественных опухолевых заболеваний, (v) наличия клинических симптомов соответствующего генетического синдрома, (vi) наличия семейных признаков или анамнеза повторных опухолевых заболеваний [5, 6]. На сегодняшний день происходит внедрение генетического тестирования, в том числе методов секвенирования нового поколения (NGS), в рутинную клиническую практику, что обеспечивает свежий взгляд на эволюцию и патогенез детского рака и позволяет персона-

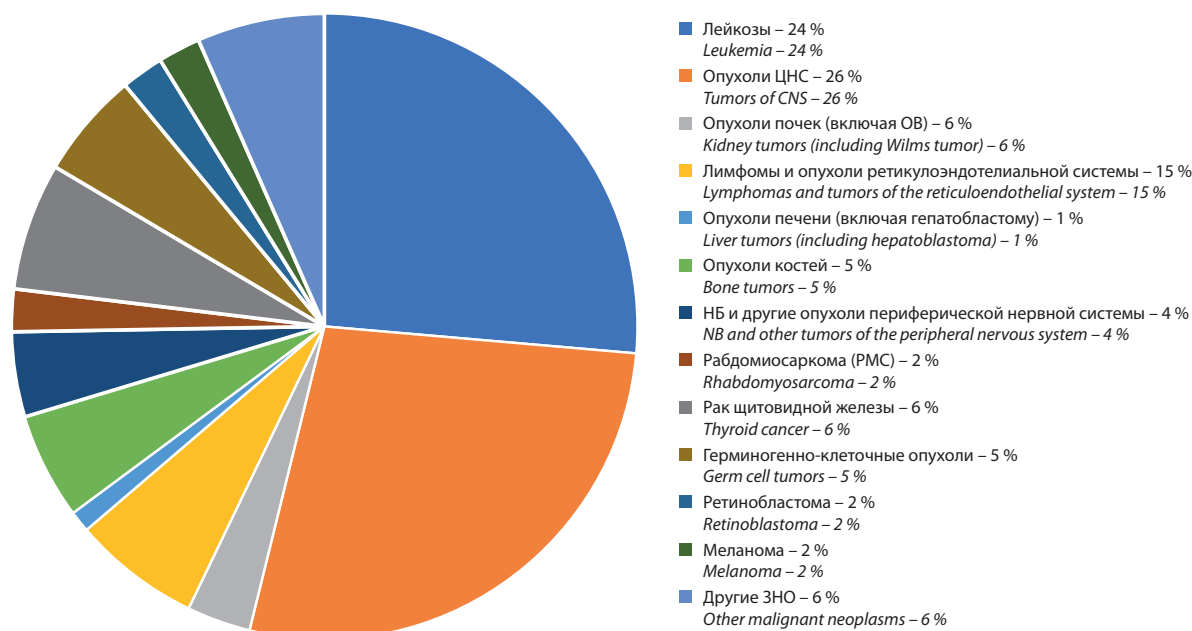


Рис. 1. Распределение нозологических форм онкологических заболеваний у детей 0–19 лет [4]

Fig. 1. Distribution of nosological forms of oncological diseases in children 0–19 years old [4]

фицировать противоопухолевую терапию в соответствии с получаемыми результатами [5].

Согласно данным международной статистики, онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в детской популяции [2]. В развитых странах 5-летняя выживаемость у детей в возрасте 0–19 лет составляет около 80 % (рис. 2), тогда как во многих странах с низким и средним уровнями доходов она не достигает и 20 % [2, 7]. На сегодняшний день отсутствуют опции предупреждения детского рака или выявления случаев путем скрининга, что определяет улучшение показателей исхода заболевания только путем своевременной диагностики и эффективного лечения [2]. Основными причинами неудовлетворительных показателей выживаемости являются постановка диагноза на распространенных стадиях, лекарственно-индуцированная токсичность и инфекционные осложнения, а также недоступность лекарственных средств и высокотехнологичных технологий. Тем не менее следует подчеркнуть, что история лечения онкологических заболеваний у детей является одной из самых успешных в медицине и в особенности в клинической онкологии [1].

Первые многообещающие результаты были достигнуты в 1970-х годах в лечении ОЛЛ у детей и подростков благодаря реализации многоцентровых кооперативных клинических исследований и развитию междисциплинарного мультимодального подхода (использование комбинации противоопухолевых препаратов, сочетания методов химиотерапии (ХТ)/лучевой терапии, хирургического лечения) в терапии [9]. Программные протоколы лечения разрабатывались и в отношении других детских опухолей (лимфомы, саркома Юинга, саркомы мягких тканей, НБ, опухоли ЦНС и т. д.), что позволяло улучшать результаты лечения (см. рис. 2).

Персонализация противоопухолевой терапии не является новой концепцией в детской онкологии. Стандартным подходом в определении объема планируемого лечения, необходимости интенсификации режимов ХТ является стратификация пациентов на группы риска в зависимости от факторов прогноза: (i) гистологический вариант опухоли, (ii) локализация, (iii) стадия, (iv) возраст на момент начала лечения, (v) наличие неблагоприятных маркеров заболевания, в том числе молекулярно-генетических, (vi) ответ на индукционный курс ХТ, (vii) объем минимальной остаточной болезни и др. Важно подчеркнуть, что данный подход решает в том числе задачи снижения токсичности и отдаленных эффектов противоопухолевого лечения в группах стандартного риска и благоприятного прогноза.

Неудовлетворительные показатели выживаемости пациентов групп высокого риска (резистентные первичные формы, рецидивы), обусловленные, как правило, рефрактерностью опухоли к проводимой терапии и ее высокой токсичностью, определяют необходимость разработки иных стратегий противоопухолевого лечения. Наиболее перспективными на сегодняшний день направлениями в онкологии являются таргетная и иммунотерапия. Благодаря современным методам диагностики возможна идентификация фенотипа опухолевой клетки и драйверных мутаций при различных опухолевых заболеваниях, являющихся потенциальными терапевтическими мишенями [10, 11]. При этом внедрение в практику препаратов направленной терапии принципиально изменяет возможности лечения многих онкологических заболеваний, а также профиль токсичности, в том числе у детей [11].

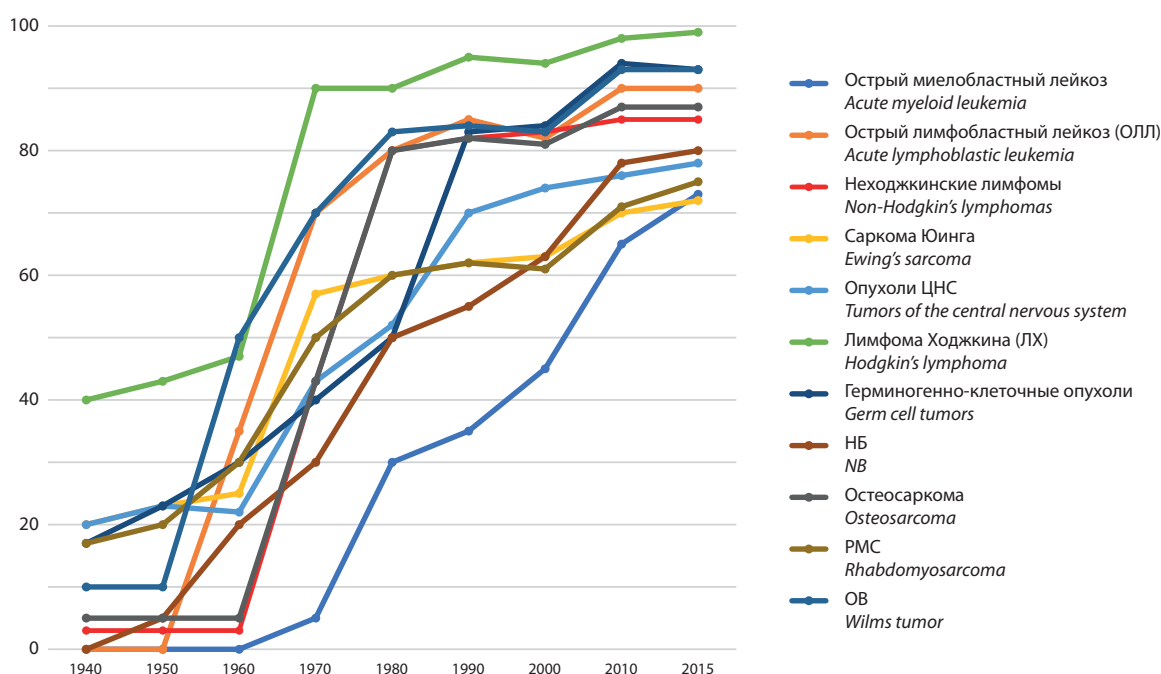


Рис. 2. Увеличение общей выживаемости (%) в Германии у детей с онкологическими заболеваниями за период наблюдения 1940–2015 гг. [8]

Fig. 2. Increase in overall survival (%) in Germany in children with cancer over the observation period 1940–2015 [8]

Генетическое тестирование и таргетная терапия при онкологических заболеваниях у детей: обзор литературы

За последние 20 лет произошли глобальные изменения в понимании фундаментальных аспектов опухолевого роста. Злокачественная дисрегуляция клеточного цикла происходит в результате генетических изменений в соматических клетках путем мутаций, транслокаций или гиперэкспрессии генов, приводя к клеточной дедифференцировке, пролиферации, преодолению механизмов клеточной гибели. В детской онкологии продолжают программы расширенного молекулярно-генетического тестирования с использованием технологий секвенирования (PEDS-MIONCOSWQ [12], INFORM [13, 14], BASIC3 [15], MATCH [16, 17], iCat [18]), в первую очередь предназначенных для пациентов с рецидивами и рефрактерными случаями онкологических заболеваний, а также первичных случаев групп высокого риска и редких опухолей. В табл. 1 представлены основные данные опубликованных проводимых исследований по генетическому секвенированию в детской онкологии [12, 14, 15, 18–22].

Несмотря на предполагаемую редкость генетических мутаций при большинстве ЗНО у детей, на сегодняшний день результаты проводимых экспериментальных исследований геномной медицины в отношении детского рака являются обнадеживающими [11–18, 23, 24]: (i) у детей нередко встречаются химерные гены как возможные мишени для таргетной терапии; (ii) отмечено увеличение частоты генетических aberrаций при рецидивах и рефрактерных случаях заболеваний; (iii) выявлена довольно

высокая частота (5–10 %) герминативных мутаций в генах, ассоциированных с наследственными формами рака при различных нозологиях, (iv) в том числе у пациентов, не имеющих явного анамнеза семейных случаев рака; (v) подчеркнута важность влияния геномных aberrаций на постановку диагноза и/или определение группы риска. В соответствии со стандартами и руководствами по интерпретации результатов секвенирования, полученные варианты разделяют на «патогенные», «вероятно патогенные», «вероятно доброкачественные», «доброкачественные» и «неясного значения» [11, 25], что и определяет их клиническую ценность [1, 11, 26]. У 3–18 % пациентов в соответствии с выявленными молекулярными мишенями назначалась таргетная терапия, однако дизайн проводимых исследований и их ограниченная длительность не позволяют оценить ее эффективность [19].

Дискутабельным является вопрос объема анализируемого генетического материала [11] и в различных исследованиях он варьирует от полноэкзомного секвенирования в целях выявления соматических и герминативных мутаций [15] до анализа только известных рак-ассоциированных генов, что в последнее время считается более оправданным подходом [12, 13, 18]. Важное значение в детской онкологии отводится методу метилирования ДНК, одним из примеров использования которой является разделение медуллобластом на молекулярно-генетические подгруппы, что имеет определяющее значение при выборе тактики лечения и определении прогноза заболевания [27]. Рядом преимуществ при проведении прецизионной диагностики, в особенности при

Таблица 1. Исследования, посвященные генетическому секвенированию в детской онкологии

Table 1. Research on genetic sequencing in pediatric oncology

Исследование, источник Study, source	Институт Institute	Год Year	Тип опухоли Tumor type	Популяция пациентов Patient population	Число случаев, n Number of cases, n	% значимых абертаций % significant alterations
Peds-MiOncoSeq [12]	University of Michigan	2015	Солидные (+ЦНС) и гематологические Solid (+ CNS) and hematological	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	91	46
iCat [18]	Dana-Farber Cancer Institute and others	2016	Экстракраниальные солидные опухоли Extracranial solid tumors	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	89	34
BASIC3 [15]	Baylor College of Medicine	2016	Солидные (+ЦНС) Solid (+ CNS)	Первично диагностированные	150	39
INFORM [14]	German Cancer Research Center и др.	2016	Солидные (+ЦНС) и гематологические Solid (+ CNS) and hematological	Рецидивы/рефрактерные опухоли Relapses/refractory tumors	52	50
MBB Program [20]	Institut Curie, France	2016	Солидные (+ЦНС) Solid (+ CNS)	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	58	40
PIPseq [21]	Columbia University Medical Center	2016	Солидные (+ЦНС) и гематологические Solid (+ CNS) and hematological	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	101	38
MOSCATO-01 [22]	Gustave Roussy, France	2017	Солидные (+ЦНС) Solid (+ CNS)	Рецидивы/рефрактерные опухоли Relapses/refractory tumors	69	61

солидных опухолях, в том числе саркомах, а также лейкозах, обладает и метод РНК-секвенирования, используемый также для классификации опухолей, поиска новых химерных генов и неоантигенов [11]. В исследовании J. Zhang et al. выполнен анализ данных секвенирования ДНК у 1120 пациентов в возрасте от 0 до 20 лет с различными нозологическими формами рака: лейкозы ($n = 588$), опухоли ЦНС ($n = 245$), НБ ($n = 100$), саркома Юинга ($n = 46$), РМС ($n = 43$), остеосаркома ($n = 39$), аденокартинковые опухоли ($n = 39$), ретинобластома ($n = 15$), меланома ($n = 5$). В результате было продемонстрировано наличие герминативных мутаций в 8,5 % случаев, при этом наиболее частыми из них являлись *TP53*, *APC*, *BRCA2*, *NF1*, *PMS2*, *RBI*, *RUNX* [24]. Информация о наличии наследственной предрасположенности может влиять на тактику в отношении пациента, а также членов его семьи.

На сегодняшний день все большее практическое значение приобретает мониторинг геномных альтераций, в том числе с использованием жидкостных биопсий (кровь, ликвор), при опухолях головного мозга, НБ и других солидных новообразованиях [28, 29] с диагностической целью, а также при определении минимальной остаточной болезни при лейкозах и минимальной диссеминированной болезни при крупноклеточных анапластических лимфомах, саркоме Юинга [30, 31]. Определение циркуляции ДНК опухоли в биологических жидкостях (плазма, ликвор) может являться ранним предиктором рецидива заболевания, предшествуя данным визуализирующих методов исследования [29, 32, 33].

Одним из «черных ящиков» в медицине является мониторинг метаболизма лекарственных препаратов, что имеет критическое значение при определении их терапевтической дозы [34], что крайне важно в детском возрасте, в особенности у пациентов до года. Генетический тест, направленный на выявление полиморфных вариантов генов у конкретного пациента, ассоциированных с изменением токсичности, может являться биомаркером, требующим персонализации терапии. Примерами могут служить полиморфизмы в генах (i) *TPMT* и *NUDT15*, ассоциированные с нарушением метаболизма тиопурина, и как следствие усилением миелосупрессии; (ii) *GRIA1* — аллергической реакцией на аспарагиназу; (iii) *CPA2* — аспарагиназа-ассоциированными панкреатитами; (iv) *ACPI*, *BMP7*, *PROX-AS1* — глюкокортикостероид-индуцированным остеонекрозом; (v) *HAS3* — антрациклиновой кардиомиопатией; (vi) *CEP72* — винкристиновой полинейропатией; (vii) *SLCO1B1* — нарушением элиминации метотрексата [26].

На сегодняшний день поврежденные гены/их генетические производные/белки, сигнальные пути, кластеры дифференцировки могут являться терапевтическими мишенями. Одним из наиболее ярких примеров может быть транслокация $t(9;22)$, приводящая к образованию химерного гена *BCR-ABL* (филадель-

фийская хромосома, Ph^+) при ряде онкогематологических заболеваний. Синтезируемый химерный белок BCR-ABL, обладая повышенной и неконтролируемой тирозинкиназной активностью, обуславливает автономную пролиферацию клеток [1]. Использование ингибиторов тирозинкиназы ознаменовало собой прорыв в лечении не только хронического миелоидного лейкоза у взрослых, но также и Ph^+ ОЛЛ у детей, позволяя снизить ранее рекомендуемую интенсивность лечения с использованием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии [1, 26, 35].

В отношении большей части таргетных препаратов, используемых в детской онкологии, продолжены клинические исследования, тем не менее некоторые из них уже вошли в стандарты оказания медицинской помощи при ряде нозологий, например: иматиниб при лечении Ph^+ ОЛЛ, кризотиниб при *ALK*+ анапластической крупноклеточной лимфоме, брентуксимаб ведотин при рецидивах ЛХ и др. В табл. 2 и 3 представлен основной спектр используемых таргетных препаратов в солидной онкологии (см. табл. 2) и онкогематологии (см. табл. 3).

В целях оценки эффективности препаратов таргетного механизма действия используются различные дизайны и концепции клинических исследований. Так, в исследованиях типа “basket” назначение исследуемого препарата производится на основании идентичных молекулярных нарушений у пациентов с различными типами опухолей (например, MATCH, ESMART) [16, 19, 53]. Представленный дизайн исследования является идеальным для геномных альтераций, встречающихся с низкой или неизвестной частотой при онкологических заболеваниях [19]. Для изучения роли направленной терапии при конкретной нозологии разработан дизайн клинических исследований “umbrella”, когда назначение таргетных препаратов пациентам с одной нозологией производится в зависимости от диагностированной генетической альтерации; например, при рецидивирующем/рефрактерном течении НБ использование комбинации церитиниба и рибоциклиба, траметиниба или HDM2-ингибитора у пациентов с мутацией в сигнальных путях ALK, RAS-MAPK или дикого типа TP53 соответственно [19]. Назначение таргетных препаратов в монорежиме у детей с онкологическими заболеваниями при наличии конкретной молекулярной альтерации, как правило, происходит после получения его доказанной эффективности у взрослых пациентов. Примером может служить использование вемурафениба при мутации *BRAF V600E* у взрослых с нерезектабельной/метастатической формой меланомы и рецидивирующем/рефрактерном течении глиом низкой степени злокачественности у детей [19].

Гемобластозы являются гетерогенной группой заболеваний, характеризующихся наличием большого количества генетических альтераций, при этом ряд из них могут служить предикторами прогноза, определяя

Таблица 2. Таргетные препараты, используемые при терапии солидных опухолей у детей (адаптировано из [1, 11])

Table 2. Targeted drugs used in the treatment of solid tumors in children (adapted from [1, 11])

Терапевтическая «мишень» Therapeutic target	Примеры молекулярных биомаркеров Examples of molecular biomarkers	Примеры лекарственной терапии Examples of drug therapy	Примеры солидных опухолей у детей Examples of solid tumors in children	Литературные источники Literature sources
PI3K/mTOR	PIK3CA-мутации PTEN (утрата экспрессии) TSC1/2 (утрата экспрессии) PIK3CA-mutations PTEN (loss of expression) TSC1/2 (loss of expression)	Эверолимус Темсиролимуc Рапамицин Everolimus Temozolimus Rapamycin	Саркомы Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома НБ Остеосаркома Sarcomas Subependymal giant cell astrocytoma NB Osteosarcoma	[36–39]
MEK	BRAF-мутации BRAF-тандемные дупликации N/KRAS-мутации PTEN11-мутации NF1 (утрата экспрессии) BRAF mutations BRAF tandem duplications N/KRAS mutations PTEN11 mutations NF1 (loss of expression)	Трамeтиниб Селуметиниб Trametinib Selumetinib	Меланома Плексиформная нейрофиброма Глиобластома Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Melanoma Plexiform neurofibroma Glioblastoma Juvenile myelomonocytic leukemia	[40]
BRAF	BRAF V600E/K BRAF fusion	Вемурафениб Дабрафениб Vemurafenib Dabrafenib	Меланома Лангергансokлеточный гистиоцитоз Пилоцитарная астроцитома (только ингибиторы 2-го поколения) Melanoma Langerhans cell histiocytosis Pilocytic astrocytoma (2 nd generation inhibitors only)	[41, 42]
ALK	ALK fusion/мутации NTRK1/2/3/fusion ROS1 fusion	Кризотиниб Crizotinib	НБ Эмбриональные саркомы ALK-позитивная лимфома NB Embryonic sarcomas ALK-positive lymphoma	[43]
NTRK 1/2/3 EVT6-NTRK	NTRK1/2/3/fusion	Кризотиниб Ларотректиниб Crizotinib Larotrectinib	Инфантильная фибросаркома Мезобластная нефрома Infantile fibrosarcoma Mesoblastic nephroma	[44]
SMO	PTCH1-мутация SUFU-мутации GLI1-амплификация PTCH1 mutation SUFU mutations GLI1 amplification	Висмодегиб Vismodegib	Медуллобластома Medulloblastoma	[45]
PARP1	BRCA1/2-мутация EWSR1-FLI1 fusion ATM-мутация BRCA1/2 mutation EWSR1-FLI1 fusion ATM mutation	Олапариб Рукапариб Olaparib Rukaparib	Саркома Юинга Ewing's sarcoma	[46]
CDK4/6	CDK4/6-амплификация CyclinD1-амплификация CDK4/6 amplification CyclinD1 amplification	Палбоциклиб Palbociclib	НБ PMC Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль NB PMC Atypical teratoid-rhabdoid tumor	[47]
BET bromodomain	BRD-NUT fusions MYCN-амплификация MYC-транслокации MYCN amplification MYC translocations	JQ1, IBET726, OTX015	NUT-срединные карциномы НБ Медуллобластома Лимфома Беркитта NUT-median carcinomas NB Medulloblastoma Burkitt's lymphoma	[48]
AURKA	MYCN-амплификация MYCN amplification	Алисертиб Alisertib	НБ NB	[49]
FGFR	FGFR1/2/3 fusion, амплификация, мутация FGFR1/2/3 fusion, amplification, mutation	Понатиниб Довитиниб Ponatinib Dovitinib	PMC Rhabdomyosarcoma	[50]
Мультикиназные ингибиторы Multi-kinase inhibitors	FLT3-мутация или тандемная дупликация FLT3 mutation or tandem duplication	Сорафениб Sorafenib	Острый миелобластный лейкоз Acute myeloid leukemia	[51]
	VEGFR, cKit, PDGFR экспрессия VEGFR, cKit, PDGFR expression	Пазопаниб Регорафиниб Pazopanib Regarafenib	Саркомы Саркома Юинга Sarcomas Ewing's sarcoma	[52]

Таблица 3. Направленная терапия гемобластозов у детей (адаптировано из [26])

Table 3. Targeted therapy of hemoblastosis in children (adapted from [26])

Вариант лейкоза <i>Leukemia variant</i>	Характерные генетические альтерации <i>Characteristic genetic alterations</i>	Прецизионный подход к терапии <i>A precision approach to therapy</i>
Ph ⁺ ОЛЛ <i>Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia</i>	<i>BCR-ABL1</i>	ХТ + иматиниб <i>Chemotherapy + imatinib</i>
Ph-подобный ОЛЛ <i>Ph-like acute lymphoblastic leukemia</i>	<i>ABL</i> -class fusions (<i>ABL1</i> , <i>ABL2</i> , <i>CSF1R</i> , <i>PDGFRB</i>) перестройки <i>CRLF2</i> , <i>JAK2-STAT</i> (перестройки <i>JAK2</i> , <i>EPOR</i> и/или <i>IL7R</i> и мутации <i>SH2B3</i>)	ХТ + дазатиниб ХТ + руксолитиниб <i>Chemotherapy + dasatinib</i> <i>Chemotherapy + ruxolitinib</i>
Младенческий ОЛЛ <i>Infant acute lymphoblastic leukemia</i>	КМТ2А реаранжировки, ассоциированные с гиперэкспрессией <i>FLT3</i> и эпигеномной дисрегуляцией <i>KMT2A rearrangements associated with FLT3 overexpression and epigenomic dysregulation</i>	ХТ + азатидин ХТ + бортезомиб + вориностат <i>Chemotherapy + azatidine</i> <i>Chemotherapy + bortezomib + vorinostat</i>
Т-ОЛЛ <i>T-acute lymphoblastic leukemia</i>	Активация NF-κB пути <i>NF-κB path activation</i>	ХТ + бортезомиб <i>Chemotherapy + bortezomib</i>
Рецидивирующий ОЛЛ <i>Recurrent acute lymphoblastic leukemia</i>	Альтерации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR Эпигеномная дисрегуляция <i>Alterations of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway</i> <i>Epigenomic dysregulation</i>	ХТ + эверолимус ХТ + темсиролимус ХТ + децитабин + вориностат ХТ + панобиностат <i>Chemotherapy + everolimus</i> <i>Chemotherapy + temsirolimus</i> <i>Chemotherapy + decitabine + vorinostat</i> <i>Chemotherapy + panobinostat</i>
ОМЛ <i>Acute myeloid leukemia</i>	Мутации <i>FLT3-ITD</i> <i>PML-RAR α</i> Рецидив ОМЛ с мутациями <i>CBF</i> <i>FLT3-ITD mutations</i> <i>PML-RAR α</i> <i>Recurrence of acute myeloid leukemia with CBF mutations</i>	ХТ + сорафениб ХТ + полностью транс-ретиноевая кислота + триоксид мышьяка ХТ + дазатиниб <i>Chemotherapy + sorafenib</i> <i>Chemotherapy + completely transretinoic acid + arsenic trioxide</i> <i>Chemotherapy + dasatinib</i>

Таблица 4. Иммунная и клеточная терапия в детской онкологии (адаптировано из [26])

Table 4. Immune and cell therapy in pediatric oncology (adapted from [26])

Заболевание <i>Disease</i>	Лекарственный препарат <i>Medicinal product</i>	Мишень <i>Target</i>
1. Врожденный иммунитет <i>1. Congenital immunity</i>		
1.1 Остеосаркома <i>1.1 Osteosarcoma</i>	Мифамуртид <i>Mifamurtid</i>	NOD2
2. Гуморальный иммунитет <i>2. Humoral immunity</i>		
2.1 НБ <i>2.1 NB</i>	Динутуксимаб <i>Dinutuximab</i>	GD2
2.2 Неходжкинские лимфомы <i>2.2 Non-Hodgkin's lymphomas</i>	Ритуксимаб <i>Rituximab</i>	CD20
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание <i>Post-transplant lymphoproliferative disease</i>	Брентуксимаб <i>Brentuximab</i>	CD30
2.3 ЛХ <i>2.3 LH</i>		
2.3 Ходжкинские лимфомы <i>2.3 Hodgkin's lymphoma</i>		
Анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Anaplastic large cell lymphoma</i>		
3. Клеточный иммунитет <i>3. Cellular immunity</i>		
3.1 ОМЛ <i>3.1 Acute myeloid leukemia</i>	Инфузия донорских лимфоцитов <i>Donor lymphocyte infusion</i>	Мульти <i>Multi</i>
3.2 ОЛЛ <i>3.2 Acute lymphoblastic leukemia</i>	CAR-T-терапия <i>CAR-T-therapy</i>	CD19
3.3 Саркома Юинга <i>3.3 Ewing's sarcoma</i>	TCR T-клеточная терапия <i>TCR T cell therapy</i>	CHM1

терапевтическую группу, и мишенью для использования таргетных препаратов (см. табл. 3) [26].

Дискутабельным вопросом при назначении таргетной терапии является генетическая гетерогенность

некоторых опухолей, что предполагает наличие в разных клетках различных генетических повреждений и определяет необходимость сочетанного использования молекулярно-ориентированных препаратов [1]. Нередко при возникновении рецидива заболевания происходит эволюция опухолевого клона и появление альтерации гена, не определяемой изначально [1]. Кроме этого, крайне актуальна тема рационального сочетания таргетных и иммунопрепаратов с цитотоксическими агентами, лучевой терапией в аспектах достижения наибольшей эффективности и минимизации токсичности. Проведение многоцентровых рандомизированных исследований позволяет разрабатывать оптимальные режимы их использования [12].

Помимо использования таргетных препаратов, одним из наиболее современных направлений в лечении онкологических и онкогематологических заболеваний является иммунотерапия, включающая в себя противоопухолевые вакцины, адоптивную клеточную терапию, нативные и конъюгированные с химиопрепаратами антитела, ингибиторы контрольных точек (checkpoint inhibitors). В табл. 4 суммированы доступные на сегодняшний день опции в отношении ряда нозологий [1].

Несмотря на обнадеживающие результаты использования таргетной терапии, клеточных технологий, вопросы, связанные с их токсичностью (вторичные опухоли, нейротоксичность, когнитивные нарушения, преждевременное старение, отдаленная токсичность), стоимостью и длительностью эффекта, остаются до конца не решенными.

Заключение

В последнее десятилетие прецизионная медицина является одной из самых актуальных тем в онкологии. Возможности персонализации терапии на основании геномного анализа служат многообещающей стратегией в аспектах возможного повышения эффективности терапии и снижения ее токсичности, тем не менее остается ряд сопутствующих нерешенных вопросов: этических, социальных, экономических.

На основании современных данных международных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Применение генетического тестирования в рутинной клинической практике в целях диагностики заболевания, определения прогноза, тактики лечения, а также возможности контроля ожидаемой токсичности противоопухолевой терапии, является, безусловно, оправданным.

2. На сегодняшний день таргетные препараты — неотъемлемые компоненты комбинированной противоопухолевой терапии при гемобластозах и некоторых солидных опухолях у детей. Они делают возможным улучшение результатов их лечения, в том числе и у больных с метастатическими формами ЗНО. Использование биомаркеров, определяющих вероятную эффективность препарата у конкретного пациента, позволяет в том числе решать и фармакоэконо-

мические вопросы, связанные с высокой стоимостью таргетных препаратов.

3. Обнадёживающие результаты получены и при использовании препаратов иммунотерапии, некоторые из которых уже включаются в стандарты оказания медицинской помощи. Активно развивающаяся технология использования CAR-T-клеток показала высокую эффективность в лечении пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами В-линейного ОЛЛ, позволяя в ряде случаев отказаться от метода аллогенной трансплантации костного мозга. Тем не менее большая часть технологий остаются экспериментальными и высокотратными с ограниченным профилем доступности, что требует продолжения клинических исследований и длительного наблюдения за указанной когортой больных в целях получения достоверных данных об эффективности лечения и сопряженной с ним токсичности.

4. В ближайшем будущем на основании результатов проводимых проспективных международных клинических исследований изменится парадигма лечения онкологических и онкогематологических заболеваний с заменой тотальной ХТ на персонализированное лечение с большей эффективностью и меньшей токсичностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burdach S.E.G., Westhoff M.-A., Steinhauser M.F., Debatin K.M. Precision medicine in pediatric oncology. *Mol Cell Pediatr.* 2018;5(6):1–15. doi: 10.1186/s40348-018-0084.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. ISBN 978-5-85502-251-3. [Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: MNIIOI named after P.A. Gertsen – affiliate FGBU NMIC radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. (In Russ.)].
- Childhood Cancer Statistics. CureSearch for Children's Cancer. [Electronic resource]: <https://curesearch.org/> (appeal date 2020).
- Kuhlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr.* 2015;174:987–97. doi: 10.1007/s00431-015-2565-x.
- Knapke S., Zelle K., Nichols K.E., Kohlmann W., Schiffman J.D. Identification, management, and evaluation of children with cancer-predisposition syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012;576–84. doi: 10.14694/EdBook_AM.2012.32.8.
- Gupta S., Howard S.C., Hunger S.P., Antillon F.G., Metzger M.L., Israels T., Harif M., Rodriguez-Galindo C., Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R., Horton S. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries. In: *Disease Control Priorities*, 3rd ed. Washington/USA: DC: World Bank, 2015. Pp. 121–46. doi: 10.1596/978-1-4648-0349-9_ch7.
- German Childhood Cancer Registry. [Electronic resource]: <https://www.kinderkrebsregister.de> (appeal date 19.02.2018).
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2016.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Mody R.J., Prensner J.R., Everett J., Parsons D.W., Chinnaiyan A.M. Precision medicine in pediatric oncology: lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(3):10.1002/pbc.26288. doi: 10.1002/pbc.26288.
- Mody R.J., Wu Y.M., Lonigro R.J., Cao X., Roychowdhury S., Vats P., Frank K.M., Prensner J.R., Asangani I., Palanisamy N., Dillman J.R., Rabah R.M., Kunju L.P., Everett J., Raymond V.M., Ning Y., Su F., Wang R., Stoffel E.M., Innis J.W., Roberts J.S., Robertson P.L., Yanik G., Chaudin A., Connelly J.A., Choi S., Harris A.C., Kitko K., Rao R.J., Levine J.E., Castle V.P., Hutchinson R.J., Talpaz M., Robinson D.R., Chinnaiyan A.M. Integrative clinical sequencing in the management of refractory or relapsed cancer in youth. *J Am Med Assoc.* 2015;314(9):913–25. doi: 10.1001/jama.2015.10080.
- Gröbner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J., Buchhalter I., Kleinheinz K., Rudneva A., Johann P.D., Balasubramanian G.P., Segura-Wang M., Brabetz S., Bender S., Hutter B., Sturm D., Pfaff E., Hübschmann D., Zipprich G., Heinold M., Eils J., Lawrenz C., Lambo S.E., Waszak S., Blattmann C., Borkhardt A., Kuhlen M., Eggert A., Fulda S., Gessler M., Wegert J., Kappler R., Baumhoer D., Burdach S., Kirschner-Schwabe R., Kontny U., Kulozik A.E., Lohmann D., Hettmer S., Eckert C., Bielack S., Nathrath M., Niemeyer C., Richter G.H., Schulte J., Siebert R., Westermann F., Molenaar J.J., Vassal G., Witt H., Zapatka M., Burkhardt B., Kratz C.P., Witt O., Van Tilburg C.M., Kramm C.M., Fleischhack G., Dirksen U., Rutkowski S., Frühwald M., Von Hoff K., Wolf S., Klingebiel T., Koscielniak E., Landgraf P., Koster J., Resnick A.C., Zhang J., Liu Y., Zhou X., Waanders A.J., Zwijnenburg D.A., Raman P., Brors B., Weber U.D., Northcott P.A., Pajtl K.A., Kool M., Piro R.M., Korbel J.O., Schlesner M., Eils R., Jones D.T.W., Lichter P., Chavez L., Pfister S.M. The landscape of

- genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555(7696):321–7. doi: 10.1038/nature25480.
14. Worst B.C., van Tilburg C.M., Balasubramanian G.P., Fiesel P., Witt R., Freitag A., Boudalil M., Previti C., Wolf S., Schmidt S., Chotewutmontri S., Bewerunge-Hudler M., Schick M., Schlesner M., Hutter B., Taylor L., Borst T., Sutter C., Bartram C.R., Milde T., Pfaff E., Kulozik A.E., von Stackelberg A., Meisel R., Borkhardt A., Reinhardt D., Klusmann J.H., Fleischhack G., Tippelt S., Dirksen U., Jürgens H., Kramm C., von Bueren A.O., Westermann F., Fischer M., Burkhardt B., Wölsmann W., Nathrath M., Bielack S.S., Frühwald M.C., Fulda S., Klingebiel T., Koscielniak E., Schwab M., Tremmel R., Hernáiz Driever P., Schulte J.H., Brors B., von Deimling A., Lichter P., Eggert A., Capper D., Pfister S.M., Jones D.T.W., Witt O. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients – the INFORM pilot study. *Eur J Cancer*. 2016;65:91–101. doi: 10.1016/j.ejca.2016.06.009.
15. Parson D.W., Roy A., Yang Y., Wang T., Scollon S., Bergstrom K., Kerstein R.A., Gutierrez S., Petersen A.K., Bave A., Lin F.Y., Lopez-Terrada D.H., Monzon F.A., Hicks M.J., Eldin K.W., Quintanilla N.M., Adesina A.M., Mohila C.A., Whitehead W., Jea A., Vasudevan S.A., Nuchtern J.G., Ramamurthy U., McGuire A.L., Hilsenbeck S.G., Reid J.G., Muzny D.M., Wheeler D.A., Berg S.L., Chintagumpala M.M., Eng C.M., Gibbs R.A., Plon S.E. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):616–24. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5699.
16. Allen C.E., Laetsch T.W., Mody R., Irwin M.S., Lim M.S., Adamson P.C., Seibel N.L., Parsons D.W., Cho Y.J., Janeway K. Target and agent prioritization for the Children's Oncology Group-National Cancer Institute Pediatric MATCH Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5):djw274. doi: 10.1093/jnci/djw274.
17. Downing J.R., Wilson R.K., Zhang J., Mardis E.R., Pui C.H., Ding L., Ley T.J., Evans W.E. The pediatric cancer genome project. *Nat Genet*. 2012;44:619–22. doi: 10.1038/ng.2287.
18. Harris M.H., DuBois S.G., Glade Bender J.L., Kim A., Crompton B.D., Parker E., Dumont I.P., Hong A.L., Guo D., Church A., Stegmaier K., Roberts C.W.M., Shusterman S., London W.B., MacConaill L.E., Lindeman N.I., Diller L., Rodriguez-Galindo C., Janeway K.A. Multicenter feasibility study of tumor molecular profiling to inform therapeutic decisions in advanced pediatric solid tumors: the Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):608–15. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5689.
19. Forrest S., Georger B., Janeway K.A. Precision medicine in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:17–24. doi: 10.1097/MOP.0000000000000570.
20. Pincez T., Clement N., Lapouble E. Feasibility and clinical integration of molecular profiling for target identification in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6):1–9. doi: 10.1002/pbc.26365.
21. Oberg J.A., Glade Bender J.L., Sulis M.L., Pendrick D., Sireci A.N., Hsiao S.J., Turk A.T., Dela Cruz F.S., Hibshoosh H., Remotti H., Zylber R.J., Pang J., Diolaiti D., Koval C., Andrews S.J., Garvin J.H., Yamashiro D.J., Chung W.K., Emerson S.G., Nagy P.L., Mansukhani M.M., Kung A.L. Implementation of next generation sequencing into pediatric hematology-oncology practice: moving beyond actionable alterations. *Genome Med*. 2016;8(1):133. doi: 10.1186/s13073-016-0389-6.
22. Harttrampf A.C., Lacroix L., Deloger M., Deschamps F., Puget S., Auger N., Vielh P., Varlet P., Balogh Z., Abbou S., Allorant A., Valteau-Couanet D., Sarnacki S., Gamiche-Rolland L., Meurice G., Minard-Colin V., Grill J., Brugieres L., Dufour C., Gaspar N., Michiels S., Vassal G., Soria J.C., Georger B. Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization (MOSCATO-01) in Pediatric Patients: A Single-Institutional Prospective Molecular Stratification Trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6101–12. doi: 10.1158/1078-0432.
23. Schramm A., Koster J., Assenov Y., Althoff K., Peifer M., Mahlow E., Odersky A., Beisser D., Ernst C., Henssen A.G., Stephan H., Schröder C., Heukamp L., Engesser A., Kahlert Y., Theissen J., Hero B., Roels F., Altmüller J., Nürnberg P., Astrahantseff K., Gloeckner C., De Preter K., Plass C., Lee S., Lode H.N., Henrich K.O., Gartlgruber M., Speleman F., Schmezer P., Westermann F., Rahmann S., Fisher M., Eggert A., Schulte J.H. Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet*. 2015;47(8):872–7. doi: 10.138/ng.3349.
24. Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., Hedges D., Ma X., Zhou X., Yergeau D.A., Wikinson M.R., Vadodaria B., Chen X., McGee R.B., Hines-Dowell S., Nuccio R., Quinn E., Shurtleff S.A., Rusch M., Patel A., Becksfort J.B., Wang S., Weaver M.S., Ding L., Mardis E.R., Wilson R.K., Gajjar A., Ellison D.W., Pappo A.S., Pui C., Nichols K.E., Downing J.R. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336–46. doi: 10.1056/NEJMoa1508054.
25. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hedge M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
26. Tran T.H., Shah A.T., Loh M.L. Precision Medicine in Pediatric Oncology: Translating Genomic Discoveries into Optimized Therapies. *Clin Cancer Research*. 2017;23(18):5329–38. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0115.
27. Korshunov A., Chavez L., Northcott P.A., Sharma T., Ryzhova M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pfister S.M., Kool M. DNA-methylation profiling discloses significant advantages over NanoString method for molecular classification of medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 2017;134:965–7. doi: 10.1007/s00401-017-1776-9.
28. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y., Agrawal N., Bartlett B.R., Wang H., Lubner B., Alani R.M., Antonarakis E.S., Azad N.S., Bardelli A., Brem H., Cameron J.L., Lee C.C., Fecher L.A., Gallia G.L., Gibbs P., Le D., Giuntoli R., Goggins M., Hogarty M.D., Holdhoff M., Hong S.M., Jiao Y., Juhl H.H., Kim J.J., Siravegna G., Laheru D.A., Lauricella C., Lim M., Lipson E.J., Nagahashi M.S.K., Netto G.J., Oliner K.S., Olivi A., Olsson L., Riggins G.J., Sartore-Bianchi A., Schmidt K., le-Ming S., Oba-Shinjo S.M., Siena S., Theodorescu D., Tie J., Harkins T.T., Veronese S., Wang T.L., Weingart J.D., Wolfgang C.L., Wood L.D., Xing D., Hruban R.H., Wu J., Allen P.J., Schmidt C.M., Choti M.A., Velculescu V.E., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N., Diaz L.A. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra224. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
29. Kurihara S., Ueda Y., Onitake Y., Sueda T., Ohta E., Morihara N., Hirano S., Irisuna F., Hiyama E. Circulating free DNA as noninvasive diagnostic biomarker for childhood solid tumors. *J Pediatr Surg*. 2015;50(12):2094–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.033.
30. Kiko J.M., Miller C.A., Griffith M., Petti A., Spencer D.H., Ketkar-Kulkarni S., Wartman L.D., Christopher M., Lamprecht T.L., Helton N.M., Duncavage E.J., Payton J.E., Batty J., Heath S.E., Griffith O.L., Shen D., Hundal J., Chang G.S., Fulton R., O'Laughlin M., Fronick C., Magrini V., Demeter R.T., Larson D.E., Kukarni S., Ozenberger B.A., Welch J.S., Walter M.J., Graubert T.A., Westervelt P., Radich J.P., Link D.C., Mardis E.R., DiPersio J.F., Wilson R.K., Ley T.J. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *J Am Med Assoc*. 2015;314(8):811–22. doi: 10.1001/jama.2015.9643.
31. Stadt U.Z., Escherich G., Indenbirken D., Alawi M., Adao M., Horstmann M.A. Rapid capture next-generation sequencing in clinical diagnostics of kinase pathway aberrations in B-cell precursor ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1283–6. doi: 10.1002/pbc.25975.
32. Hayashi M., Chu D., Meyer C.F., Llosa N.J., McCarthy G., Morris C.D., Levin A.S., Wolinsky J.P., Albert C.M., Steppan D.A., Park B.H., Loeb D.M. Highly personalized detection of minimal Ewing sarcoma disease burden from plasma tumor DNA. *Cancer*. 2016;122:3015–23. doi: 10.1002/cncr.30144.
33. Chakravadhanula M., Tembe W., Legendre C., Carpentieri D., Liang W.S., Bussey K.J., Carpen J., Berens M.E., Bhardwaj R.D. Detection of an atypical teratoid rhabdoid brain tumor gene deletion in circulating blood using next-generation sequencing. *J Child Neurol*. 2014;29:NP81–5. doi: 10.1177/0883073813503904.
34. Elie V., de Beaumais T., Fakhoury M., Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetics and individualized therapy in children: immunosuppressants, antidepressants, anticancer and anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):827–43. doi: 10.2217/pgs.11.19.
35. Shultz K.R., Carroll A., Heerema N.A., Bowman W.P., Aledo A., Slayton B., Sather H., Devidas M., Zheng H.W., Davies S.M., Gaynon P.S., Trigg M., Rutledge R., Jorstad D., Winick N., Borowitz M.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Camitta B. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467–71. doi: 10.1038/leu.2014.30.
36. Houghton P.J., Morton C.L., Kolb E.A., Gorlick R., Lock R., Carol H., Reynolds C.P., Maris J.M., Keir S.T., Billups C.A., Smith M.A. Initial

- testing (stage 1) of the mTOR inhibitor rapamycin by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:799–805. doi: 10.1002/pbc.21296.
37. Vo K.T., Karski E.E., Nasholm N.M., Allen S., Hollinger F., Gustafson W.C., Long-Boyle J.R., Shiboski S., Matthay K.K., DuBois S.G. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23851–61. doi: 10.18632/oncotarget.12904.
 38. Johnsen J.I., Segerstrom L., Orrego A., Elfman L., Henriksson M., Kagedal B., Eksborg S., Sveinbjörnsson B., Kogner P. Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene*. 2008;27:2910–22. doi: 10.1038/sj.onc.1210938.
 39. Perry J.A., Kiezun A., Tonzi P., Allen E.M., Carter S.L., Baca S.C., Cowley G.S., Bhatt A.S., Rheinbay E., Pedamallu C.S., Helman E., Taylor-Weiner A., McKenna A., DeLuca D.S., Lawrence M.S., Ambrogio L., Sougnez C., Sivachenko A., Walensky L.D., Wagle N., Mora J., de Torres C., Lavarino C., Aguiar S., Yunes J.A., Brandalise S.R., Mercado-Celis G.E., Melendez-Zajgla J., Cardenas-Cardos R., Velasco-Hidalgo L., Roberts C.W.M., Garraway L.A., Rodriguez-Galindo C., Gabriel S.B., Lander E.S., Golub T.R., Orkin S.H., Getz G., Janeway K.A. Complementary genomic approaches highlight the PICK/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(51):E5564–73. doi: 10.1073/pnas.1419260111.
 40. Zhao Y., Adjei A.A. The clinical development of MEK inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(7):385–400. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.83.
 41. Lu C., Zhang J., Nagahawatte P., Easton J., Lee S., Liu Z., Ding L., Wyczalkowski M.A., Valentine M., Navid F., Mulder H., Tatevossian R.G., Dalton J., Davenport J., Yin Z., Edmonson M., Rusch M., Wu G., Li Y., Parker M., Hedlund E., Shurtleff S., Raimondi S., Bhavin V., Donald Y., Mardis E.R., Wilson R.K., Evans W.E., Ellison D.W., Pounds S., Dyer M., Downing J.R., Pappo A., Bahrami A. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):816–23. doi: 10.1038/jid.2014.425.
 42. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.I., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726–36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
 43. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J., Rolland D., Balis F.M., Maris J.M., Weigel B.J., Ingle A.M., Ahren C., Adamson P.C., Blaney S.M. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.
 44. Doebele R.C., Davis L.E., Vaishnavi A., Le A.T., Estrada-Bernal A., Keysar S., Jimeno A., Varella-Garcia M., Aisner D.L., Li Y., Stephens P.J., Morosini D., Tuch B.B., Fernandes M., Nanda N., Low J.A. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov*. 2015;5(10):1049–57. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443.
 45. Gajjar A., Stewart C.F., Ellison D.W., Kaste S., Kun L.E., Packer R.J., Goldman S., Chintagumpala M., Wallace D., Takebe N., Boyett J.M., Gilbertson R.J., Curran T. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6305–12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1425.
 46. Brenner J.C., Feng F.Y., Han S., Patel S., Goyal S.V., Bou-Maroun L.M., Liu M., Lonigro R., Prensner J.R., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012;72(7):1608–13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3648.
 47. Rader J., Russell M.R., Hart L.S., Nakazawa M.S., Belcastro L.T., Martinez D., Li Y., Carpenter E.L., Attiyeh E.F., Diskin S.J., Kim S., Parasuraman S., Caponigro G., Schnepf R.W., Wood A.C., Pawel B., Cole K.A., Maris J.M. Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6173–82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1675.
 48. Bhandopadhyay P., Berghthold G., Nguyen B., Schubert S., Gholamin S., Tang Y., Bolin S., Schumacher S.E., Zeid R., Masoud S., Yu F., Vue N., Gibson W.J., Paoletti B.R., Mitra S.S., Cheshier S.H., Qi J., Liu K.W., Wechsler-Reya R., Weiss W.A., Swartling F.J., Kieran M.W., Bradner J.E., Beroukhi R., Cho Y.J. BET bromodomain inhibition of MYC-amplified medulloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(4):912–25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2281.
 49. DuBois S.G., Marachelian A., Fox E., Kudgus R.A., Reid J.M., Groshen S., Malvar J., Bagatell R., Wagner L., Maris J.M., Hawkins R., Courtier J., Lai H., Goodarzian F., Shimada H., Czarnecki S., Tsao-Wei D., Matthay K.K., Mosse Y.P. Phase I study of the aurora A kinase inhibitor alisertib in combination with irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1368–75. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4889.
 50. Li S.Q., Cheuk A.T., Shern J.F., Song Y.K., Hurd L., Liao H., Wei J.S., Khan J. Targeting wild-type and mutationally activated FGFR4 in rhabdomyosarcoma with the inhibitor ponatinib (AP24534). *PLoS One*. 2013;8(10):e76551. doi: 10.1371/journal.pone.0076551.
 51. Tarlock K., Chang B., Cooper T., Gross T., Gupta S., Neuorf S., Adlard K., Ho P.A., McGoldrick S., Watt T., Templeman T., Sisler I., Garee A., Thomson B., Woolfrey A., Estey E., Meshinchi S., Pollard J.A. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):1048–54. doi: 10.1002/pbc.25437.
 52. Glade Bender J.L., Lee A., Reid J.M., Baruchel S., Roberts T., Voss S.D., Wu B., Ahern C.H., Ingle A.M., Harris P., Weigel B.J., Blaney S.M. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3034–43. doi: 10.1200/JCO.2012.47.0914.
 53. Moreno L., Pearson A.D.J., Paoletti X., Jimenez I., Geoerger B., Kearns P.R., Zwaan C.M., Doz F., Baruchel A., Vormoor J., Casanova M., Pfister S.M., Morland B., Vassal G. Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents – an ITCC perspective. *Net Rev Clin Oncol*. 2017;14:497–507. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.59.

Статья поступила в редакцию: 13.08.2021. Принята в печать: 15.10.2021.

Article was received by the editorial staff: 13.08.2021. Accepted for publication: 15.10.2021.

Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster)

Ю.С. Коркина¹, Т.Т. Валиев^{1,2}

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

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

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Лекарственные препараты аспарагиназы являются неотъемлемой частью мультикомпонентных схем химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей и взрослых. Несмотря на применение различных протоколов лечения ОЛЛ, набор препаратов одинаков, отличия касаются доз и кратности введения цитостатиков. Первым препаратом аспарагиназы, который стал использоваться в лечении ОЛЛ, была нативная L-аспарагиназа, полученная от *Escherichia coli*. По мере накопления опыта о нежелательных и побочных эффектах были созданы препараты аспарагиназы, обладающие менее выраженными побочными эффектами: пегилированная форма (ПЕГ-аспарагиназа), аспарагиназа, полученная от *Erwinia chrysanthemi* (эрвиназа), и пегилированная форма эрвиназы (кризантаспаза).

Настоящий обзор посвящен современным представлениям о механизмах действия различных препаратов аспарагиназы, фармакологических свойствах и неблагоприятных эффектах. Особое внимание в статье уделено вопросам разработки новых лекарственных форм аспарагиназы, которые помогут минимизировать побочные явления и повысить эффективность препарата. Не менее актуальный вопрос — лекарственный мониторинг аспарагиназы в крови, необходимый для своевременного выявления побочных эффектов и отслеживания эффективности проводимой терапии. Внедрение лекарственного мониторинга поможет индивидуализировать и повысить эффективность лечения ОЛЛ.

Ключевые слова: аспарагиназа, острый лимфобластный лейкоз, лечение

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):81–9.

Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols

Yu.S. Korkina¹, T.T. Valiev^{1,2}

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

Asparaginase drugs are integrated to multicomponent chemotherapy protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adults. Despite the use of different treatment protocols for ALL therapy, drugs are the same there and the differences include the doses and the frequency of administration of cytostatics. Native L-asparaginase obtained from *Escherichia coli* was the first asparaginase drug for the treatment of ALL. With accumulated knowledge about undesirable and side effects another asparaginase drugs with less expressed side effects were created: pegylated form (PEG-asparaginase), asparaginase derived from *Erwinia chrysanthemi* (erwinase) and pegylated form of erwinase (crisantaspase).

This review is devoted to modern ideas about the mechanisms of action of various asparaginase drugs, pharmacological properties and adverse effects. There is a particular attention to the development of new forms of asparaginase, which will help minimize side effects and increase the effectiveness of the drug. Of no less importance is drug monitoring of asparaginase in the blood to detect side effect at the time and to understand the effectiveness of the therapy. The introduction of drug monitoring will help to individualize and improve the effectiveness of ALL treatment.

Key words: asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, treatment

For citation: Korkina Yu.S., Valiev T.T. Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):81–9.

Информация об авторах

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

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

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

T.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

Ю.С. Коркина: разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание резюме, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи

Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи

Authors' contributions

Yu.S. Korkina: article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, data analysis, composing a resume, writing the text of the article, final approval of the article

T.T. Valiev: article design development, data analysis, writing the text of the article, 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.

Первые успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) были достигнуты в детской когорте больных, когда в 1947 г. Фарбер применил аметоптерин (МНН: метотрексат) и получил временные ремиссии. Дальнейшее совершенствование терапевтических подходов шло по пути изучения лейкозогенеза, определения биологических и биохимических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность лейкозной клетки, и создания лекарственных препаратов, блокирующих их. По мере исследования метаболизма лейкоэмических клеток ОЛЛ стало понятно, что в опухолевых (бластных) клетках отсутствует способность синтезировать аминокислоту аспарагин. Данный факт объяснил эффективность L-аспарагиназы (L-АСП) в лечении лимфосаркомы у крыс [1, 2].

В настоящее время способность вырабатывать L-АСП обнаружена у большого количества представителей животного микро- и макромира: у бактерий (*Escherichia coli*, *Erwinia chrysanthemi*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas otitidis* и др.), грибов (*Aspergillus* spp., *Fusarium proliferatum* и др.), актиномицетов, водорослей, животных (крупный рогатый скот) [3–5]. Но, несмотря на разнообразие потенциальных источников фермента для производства цитостатического агента, при терапии ОЛЛ Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрены только 3 препарата: от продуцента *Escherichia coli* – нативная L-АСП, ее пегилированная (ПЕГ) форма (конъюгированная с полиэтиленгликолем) и эрвиназа – аспарагиназа от продуцента *Erwinia chrysanthemi*. Кроме того, II фазу клинических исследований проходит кризантаспаза – ПЕГ-рекомбинантная аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* с улучшенной фармакокинетикой, однако данный препарат пока не одобрен FDA к использованию в терапии ОЛЛ [6].

Используемые на данный момент препараты L-АСП имеют различные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что обуславливает

не только разницу в дозировке данных лекарственных средств и кратность введения, но и частоту возникновения различных побочных реакций (табл. 1).

Очевидны преимущества оригинальной ПЕГ-АСП перед нативной L-АСП: более длительный период полувыведения, позволяющий вводить оригинальную ПЕГ-АСП в 4 раза реже, чем нативную L-АСП; лучшая стабильность препарата; более низкая частота развития реакций гиперчувствительности, панкреатита и гипергликемии, требующей проведения инсулинотерапии.

Уникальность лекарственных препаратов, включающих действующее вещество L-АСП, объясняется тем, что противоопухолевый эффект достигается не токсическим действием на клетки (лейкемические и здоровые), а естественным процессом элиминации субстратов, необходимых для функционирования опухоли на фоне компенсаторных процессов здоровых клеток организма.

L-АСП разрушает аспарагин (реакция гидролиза) в сыворотке крови человека, что приводит к истощению запасов данной аминокислоты в опухолевых лимфобластах, индуцируя их гибель. Однако здоровые клетки не страдают, поскольку они способны синтезировать аспарагин с помощью другого фермента – аспарагинсинтазы (АСПС), который присутствует в достаточном количестве в организме человека. Отсутствие продукции АСПС является отличительной чертой бластных клеток ОЛЛ (рис. 1) [15, 16].

Предположение, что низкая активность АСПС является основным признаком чувствительности к L-АСП, побудило исследовать противоопухолевые эффекты препарата при других гемобластозах и злокачественных новообразованиях солидной природы. Так, было продемонстрировано, что М0- и М5-варианты острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) имеют низкую экспрессию мРНК АСПС, что коррелирует с высокой чувствительностью к L-АСП. Более того, ген *ASPS* человека расположен на хромосоме 7q21.3,

Таблица 1. Характеристика фармакокинетических, фармакодинамических свойств и побочных эффектов препаратов L-АСП

Table 1. Characteristics of pharmacokinetic, pharmacodynamic features and side-effects of L-asparaginase drugs

Показатель Parameter	Препарат Drug		
	нативная <i>E. coli</i> аспарагиназа native <i>E. coli</i> asparaginase	ПЕГ-АСП PEG-asparaginase	<i>Erwinia chrysanthemi</i> аспарагиназа (Эрвиназа) <i>Erwinia chrysanthemi</i> asparaginase (Erwinase)
Период полувыведения Half-life	Внутривенно: $t_{1/2} = 8-30$ ч Intravenously: $t_{1/2} = 8-30$ h Внутримышечно: $t_{1/2} = 39-49$ ч [7] Intramuscularly: $t_{1/2} = 39-49$ h [7]	Внутривенно: $t_{1/2} = 127,2$ ч (5,3 дня) Intravenously: $t_{1/2} = 127.2$ h (5.3 days) Внутримышечно: $t_{1/2} = 139,2$ ч (5,8 дня) [9] Intramuscularly: $t_{1/2} = 139.2$ h (5.8 days) [9]	Внутривенно: $t_{1/2} = 7,51$ ч Intravenously: $t_{1/2} = 7.51$ h Внутримышечно: $t_{1/2} = 15,6$ ч [10] Intramuscularly: $t_{1/2} = 15.6$ h [10]
Средний Average	1.28 ± 0.35 сут [8] 1.28 ± 0.35 days [8]	5.73 ± 3.24 сут [8] 5.73 ± 3.24 days [8]	0.65 ± 0.13 сут [8] 0.65 ± 0.13 days [8]
Истощение аспарагина Asparagine depletion	14–23 дня [8] 14–23 days [8]	26–34 дня [8] 26–34 days [8]	7–15 дней [8] 7–15 days [8]
Пиковая активность Peak activity	24–48 ч [8] 24–48 h [8]	72–96 ч [8] 72–96 h [8]	24 ч [8] 24 h [8]
Стабильность растворов Solution stability	6 ч [7] 6 h [7]	До 14 дней при 4 °C, –20 °C и –80 °C (сохраняет до 95 % начальной ферментативной активности) [11] Up to 14 days at 4 °C, –20 °C and –80 °C (retains up to 95 % of the initial enzymatic activity) [11]	До 5 дней при 4 °C, –20 °C и –80 °C (сохраняет до 95 % начальной ферментативной активности) [11, 12] Up to 5 days at 4 °C, –20 °C and –80 °C (retains up to 95 % of the initial enzymatic activity) [11, 12]
Частота тромбозов Frequency of thrombosis	4–5,2 % [9, 13]	4 % [9]	3 % [14]
Частота панкреатита Frequency of pancreatitis	2–18 % [9, 13]	5,9 % [15, 16]	4–18 % [10, 13, 14]
Частота реакции гиперчувствительности Frequency of hypersensitivity	10–75 % [8, 14]	2–24 % [8, 9, 13]	3–37 % [8, 10, 13, 14]
Гипергликемия (инсулинотерапия) Hyperglycemia (insulin therapy)	4–20 % [13]	3 % [9]	4–17 % [10, 13]
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	8 % [13]	5 % [9, 13]	4 % [10, 13]

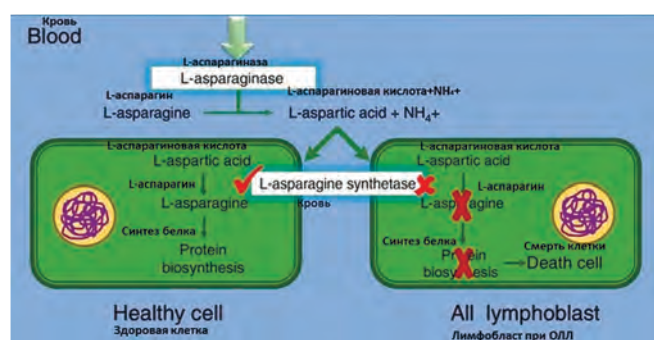


Рис. 1. Противоопухолевое действие L-АСП [5]

Fig. 1. Anti-cancer effect of L-asparaginase [5]

поэтому в последнее время активно исследуется гипотеза о том, что моносомия 7-й хромосомы, которая часто выявляется при ОМЛ и сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом, напрямую связана с высокой чувствительностью к препаратам L-АСП [15, 17, 18]. Полученные данные стали основой работ по изучению противолейкемических эффектов кризантаспазы в комбинации с венетоклаксом при лечении ОМЛ. В работах *in vitro* было показано, что данная

лекарственная комбинация ингибировала рост опухолевых клеток, полученных от пациентов с ОМЛ, *in vivo* наблюдалось полное истощение плазменного уровня глутамина и аспарагина, а также подавление трансляции мРНК и синтез клеточного белка, что предполагает высокую эффективность в лечении данного заболевания по сравнению с каждым препаратом в отдельности, причем преимущественно у больных с рецидивирующим/рефрактерным течением ОМЛ [19].

Существенный вклад в изучение механизмов действия L-АСП внесли отечественные ученые из лаборатории медицинской биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» и лаборатории комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В их исследовании показано, что помимо ферментативной активности L-АСП обладает способностью ингибировать субъединицы теломеразы hTERT. Так как теломераза достраивает фрагменты теломер в опухолевых клетках, обеспечивая бесконечно возможное количество делений, не ограниченное пределом Хей-

флика, ингибирование данного фермента приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток. Активность теломеразы в опухолевых клетках, инкубированных с L-АСП, не превышала $29,63 \pm 12,3$ % от контрольных значений, поскольку длина теломер уменьшалась с $10\ 105 \pm 2530$ п.н. до 1233 ± 636 п.н. после 35 дней культивирования. Следовательно, противоопухолевый эффект L-АСП может быть обусловлен не только ферментативным действием, но и блокированием каталитической активности теломеразы — причины «бессмертия» опухолевой клетки [20–22].

Помимо гидролиза аминокислоты L-аспарагина L-АСП опосредованно индуцирует гидролиз L-глутамина, который является универсальным донором атомов азота и углерода, поддерживая биосинтетические и биоэнергетические реакции в пролиферирующих клетках. Истощение запасов L-глутамина объясняет не только противоопухолевый эффект, но и выраженность побочных реакций от применения L-АСП, так как при снижении концентрации L-глутамина происходит длительное нарушение биосинтетических реакций в гепатоцитах, что и обуславливает побочные эффекты со стороны печени после применения L-АСП. Более того, существуют данные о том, что L-глутамин является «питательным веществом» для стволовых опухолевых клеток, предшествуя синтезу глутатиона, и таким образом поддерживает окислительно-восстановительный баланс клеток опухоли. L-АСП вызывает снижение концентрации глутамина, способствуя дополнительной редукции опухолевого клона [23, 24]. Стоит отметить, что именно L-АСП, полученная из бактерии *Erwinia chrysanthemi*, обладает наибольшей активностью против L-глутатиона среди доступных препаратов аспарагиназы [25].

С механизмом действия L-АСП связана не только противоопухолевая активность, но и развитие побочных эффектов. Клинически значимые побочные эффекты L-АСП включают тромбоз, гиперчувствительность и скрытую инактивацию, гепатотоксичность, панкреатит и гипертриглицеридемию. Большинство из этих токсических эффектов являются обратимыми, редко приводят к летальному исходу, и их можно купировать во время проведения сопроводительной терапии без постоянного прекращения приема препарата. Особого внимания в клинической практике требует панкреатит, развившийся после применения L-АСП, что заставляет полностью воздержаться от дальнейшего применения L-АСП. «Скрытая» инактивация препарата (“silent” inactivation), обусловленная выработкой инактивирующих антител без клинически выраженной гиперэргической реакции, приводит к неэффективности лечения [26].

Аспарагиназа-ассоциированный панкреатит (ААП) является одним из наиболее тяжелых осложнений лечения L-АСП, представляет собой главную причину преждевременного прекращения дальнейшего использования лекарственного препарата

и неблагоприятных исходов лечения. Согласно современным данным, риск ААП, связанного с введением оригинальной ПЕГ-АСП, достигает 5,9 %, после нативной L-АСП — 2–18 %. При использовании оригинальной ПЕГ-АСП панкреатит развивается после 2–8 доз препарата (медиана — 2,5 дозы) и через 1–41 день (медиана — 14,5 дня) от последнего введения [27, 28]. Патогенез и механизмы развития данного осложнения остаются неизвестными. Среди вероятных причин ААП рассматриваются физиологические особенности поджелудочной железы, которые заключаются в наиболее высокой (среди всех тканей организма человека) базальной экспрессии «оппонента» L-АСП — АСПС. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что экзокринные клетки данного органа наиболее чувствительны к истощению L-аспарагина. Даже кратковременное отсутствие данной аминокислоты в клетках поджелудочной железы приводит к выраженным нарушениям внутриклеточных обменных процессов [20, 29].

Современные научные исследования направлены на поиск генетических факторов, предрасполагающих развитие ААП. У большинства детей с данным осложнением отмечены полиморфизмы и делеции преимущественно в 15 генах, среди которых наиболее частые — *ABAT*, *ASNS* и *CFTR*. Примечательно, что наиболее часто указанные aberrации встречаются в гене *CFTR* — 71,4 %. Стоит отметить, что у пациентов старше 10 лет риск ААП выше более чем в 2 раза, в отличие от детей младшего возраста, а пациенты, отнесенные к категории ОЛЛ высокого риска, имеют более высокую частоту ААП в связи с более частым введением препаратов L-АСП [16].

Не менее важный побочный эффект, возникновение которого возможно после введения препаратов L-АСП, — реакция гиперчувствительности, приводящая к резкому снижению активности фермента и отсутствию эффекта от лечения, так как именно истощение запасов L-аспарагина считается важным фактором в достижении оптимальных терапевтических результатов. Вопреки всеобщему убеждению, что реакция гиперчувствительности протекает с ярко выраженными симптомами (аллергическая реакция, отек Квинке, бронхоспазм, лихорадка и т. д.), выработка антител к чужеродному для человеческого организма белку L-АСП может происходить при отсутствии каких-либо симптомов. Такое явление в мировой литературе называется «скрытая» инактивация (“silent” inactivation). Реакция гиперчувствительности возникает у 10–30 % пациентов, из которых 40 % приходится на долю «скрытой», т. е. бессимптомной реакции. При сравнении частоты развития данного побочного эффекта у детей, получавших нативную L-АСП и ПЕГ-АСП в рамках одного и того же протокола, суммарная частота гиперчувствительности была значительно выше в группе пациентов, получавших сначала нативную L-АСП с последующей заменой ее на ПЕГ-АСП, чем в группе, где пациентам изначально

но вводилась ПЕГ-АСП: 24,7 % против 4,1 % [30]. Примечательно, что реакции гиперчувствительности к L-АСП могут быть опосредованы генетическими механизмами, за которые отвечает ген *HLA-DQA1*, а именно генотип *rs73062673* — один из возможных аллельных вариантов *CNOT3* [31].

В настоящее время идентифицировано 3 вида антител к L-АСП: непосредственно к ферментной части лекарственного препарата, к полиэтиленгликолю (ПЕГ-части) и SS-линкеру, который соединяет субстрат фермента, и ПЕГ. При развитии реакции гиперчувствительности в фазу индукции ремиссии при ОЛЛ в большинстве случаев антителный ответ опосредован ПЕГ-частью препарата и SS-линкером, в то время как ответ в фазу интенсификации обусловлен выработкой антител преимущественно к ферментной части L-АСП [18, 30, 32–34].

Открытым остается вопрос проведения премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами за 30 мин до введения препаратов L-АСП пациентам с реакцией гиперчувствительности в анамнезе. Цель премедикации — снизить активность иммунного ответа. Оценку эффекта проводили путем определения сывороточной концентрации L-АСП. Показано, что премедикация привела к снижению показателей «скрытой» инактивации и к более высоким показателям сывороточной активности препарата при использовании пегилированных форм L-АСП, чего не наблюдалось при развитии гиперчувствительности к эрвиназе [18].

В современных протоколах терапии ОЛЛ L-АСП вводится параллельно с приемом пациентами глюкокортикоидов (дексаметазона и преднизолона). Тем не менее эти препараты индуцируют изменения липидного состава сыворотки крови, что приводит к гипертриглицеридемии. Механизм, посредством которого глюкокортикоиды и L-АСП приводят к гипертриглицеридемии, полностью не изучен. Однако сами по себе глюкокортикоиды увеличивают синтез триглицеридов, вызывают мобилизацию жирных кислот и активируют липопротеинлипазу — фермент, необходимый для гидролиза триглицеридов. L-АСП, напротив, ингибирует липопротеинлипазу. Следовательно, когда глюкокортикоиды и L-АСП вводятся вместе, триглицериды быстро образуются, но не выводятся. У здоровых детей гипертриглицеридемия — редкое явление (частота составляет 0,2 %), но на фоне применения препаратов L-АСП и глюкокортикоидов риск ее развития увеличивается до 4–19 %. Наиболее часто повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови происходит с 7-й по 8-ю недели после сочетанного приема L-АСП и гормональных препаратов, более выраженное повышение отмечается после введения пегилированной формы по сравнению с нативной L-АСП (в 4,5 раза). При этом нет четкой связи между уровнем гипертриглицеридемии и риском развития аспарагиназа-ассоциированного панкреатита [35–37].

Грозное осложнение, которое может возникнуть на фоне терапии препаратами L-АСП, — это тромбоз глубоких вен. В связи с тем, что L-АСП приводит к снижению концентрации L-аспарагина и L-глутамина, замедляются белково-синтетические процессы в печени, а это, в свою очередь, приводит к снижению синтеза плазминогена, протеинов С и S, антитромбина III. Наличие центрального венозного доступа увеличивает риск формирования тромбоза. Также важно, какая гормональная терапия проводится параллельно с введениями L-АСП: риск возникновения тромбоза при приеме дексаметазона (1,4 %) значительно ниже, чем при использовании преднизолона (10,4 %). Возможность профилактики данного осложнения — введение дорогостоящего концентрата антитромбина III и низкомолекулярных гепаринов, что крайне невыгодно с точки зрения профилактической терапии и материальных затрат [38–40].

Для минимизации рисков развития нежелательных и побочных эффектов после применения препаратов L-АСП рекомендовано проводить лекарственный мониторинг: определять сывороточную концентрацию L-АСП после введения препарата, концентрации аминокислот L-аспарагина и L-глутамина, антител к ферменту и к составляющим частям L-АСП. Измерение активности L-АСП позволит практикующим врачам оценивать потенциальную эффективность терапии в режиме реального времени, а в дальнейшем, применяя полученные данные индивидуально к каждому пациенту, разработать персонализированный режим введения L-АСП. Это позволит уменьшить частоту и выраженность токсических проявлений применения лекарственного средства, вовремя оценить адекватность и эффективность проводимого лечения, а также снизить экономические затраты в связи с уменьшением стоимости разовой дозы препарата, режима его введения или полной отмены препарата. Но, несмотря на очевидные преимущества, до настоящего времени не существует общепринятых рекомендаций по коррекции терапии на основе уровня концентрации L-АСП [32, 41–43].

Прекращение лечения L-АСП из-за ассоциированной с ней токсичности или «скрытой» инактивации — нередкое явление и может увеличить риск рецидива при ОЛЛ до 11,1 % [44]. При анализе причин отмены L-АСП было показано, что в 8–29 % случаев препарат отменялся в связи с развитием гиперчувствительности и в 5–10 % — панкреатита (степень III–IV) [13]. По мере изучения механизмов действия препаратов L-АСП, накопления данных о побочных эффектах и совершенствования сопроводительной терапии, направленной на коррекцию побочных эффектов, менялись дозы препаратов L-АСП в протоколах терапии ОЛЛ у детей (табл. 2).

Первые рекомендации одной из ведущих групп по лечению ОЛЛ у детей — BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) — о включении в протоколы лечения ПЕГ-АСП получены в 2002 г. И уже в следующей версии

Таблица 2. Изменение доз нативной L-АСП и ПЕГ-АСП в протоколах группы BFM по лечению ОЛЛ у детей

Table 2. Variation of native and PEG-asparaginase doses in pediatric ALL BFM protocols

Этап протокола Protocol phase	ALL-BFM 86		ALL-BFM 90		ALL IC-BFM 95		ALL IC-BFM 2002		ALL IC-BFM 2009	
	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP
Фаза индукции (Ia + Ib) Induction	10 000 ЕД/м ² , 8 доз [45] 10 000 U/m ² , 8 doses [45]	— [45]	10 000 ЕД/м ² , 8 доз [45] 10 000 U/m ² , 8 doses [45]	— [46]	5 000 ЕД/м ² , 8 доз [45] 5 000 U/m ² , 8 doses [45]	— [47, 48]	5 000 ЕД/м ² , 8 доз [45] 5 000 U/m ² , 8 doses [45]	1000 ЕД/м ² , 2 дозы [45] 1000 U/m ² , 2 doses [45]	5 000 ЕД/м ² , 8 доз [45] 5 000 U/m ² , 8 doses [45]	2500 ЕД/м ² , 2 дозы [50] 2500 U/m ² , 2 doses [50]
Фаза консолидации* Consolidation	— [45]	— [45]	25 000 ЕД/м ² , 4 дозы [45] 25 000 U/m ² , 4 doses [45]	— [46]	25 000 ЕД/м ² , 0–6 доз [47, 48] 25 000 U/m ² , 0–6 doses [47, 48]	— [47, 48]	25 000 ЕД/м ² , 0–12 доз [49] 25 000 U/m ² , 0–12 doses [49]	1000 ЕД/м ² , 0–6 доз [49] 1000 U/m ² , 0–6 doses [49]	25 000 ЕД/м ² , 0–6 доз [50] 25 000 U/m ² , 0–6 doses [50]	2500 ЕД/м ² , 0–6 доз [50] 2500 U/m ² , 0–6 doses [50]
Фаза реиндукции (IIa + IIb) Reinduction	— [45]	— [45]	— [45]	— [46]	5000 ЕД/м ² , 8 доз [47, 48] 5000 U/m ² , 8 doses [47, 48]	— [47, 48]	10 000 ЕД/м ² , 4 дозы [49] 10 000 U/m ² , 4 doses [49]	1000 ЕД/м ² , 1 доза [49] 1000 U/m ² , 1 dose [49]	10 000 ЕД/м ² , 4 дозы [49] 10 000 U/m ² , 4 doses [49]	2500 ЕД/м ² , 1 доза [50] 2500 U/m ² , 1 dose [50]

Примечание. * — с учетом пациентов группы высокого риска, получающих блоковую терапию.

Note. * — including high-risk group patients, receiving “block” therapy.

протокола (ALL IC-BFM 2009) для оценки эффективности большей кратности введения ПЕГ-АСП появляется ветвь Augmented, в соответствии с которой число введений ПЕГ-АСП увеличено с 2 до 6. В протоколе ALL IC-BFM 2009 предложено не только увеличить кратность, но и дозу введения ПЕГ-АСП с 1000 до 2500 ЕД/м². В противорецидивных протоколах лечения ОЛЛ, рекомендованных группой BFM, доза ПЕГ-АСП не увеличена до 2500 ЕД/м² (в отличие от программ 1-й линии) с учетом суммарной дозы ранее полученного препарата. Тем не менее среднее число введений нативной L-АСП или ПЕГ-АСП составляет 10 (табл. 3).

Препараты L-АСП включены не только в протоколы лечения ОЛЛ, разработанные группой BFM, но и в программы других исследовательских групп (NORHO, COG, POG, CCG, MB). Так, при лечении детей с ОЛЛ по протоколу NORHO ALL 2008, включающего от 8 до 15 доз ПЕГ-АСП в дозе 1000 ЕД/м², реакция гиперчувствительности развилась у 13,2 % пациентов, при смене ПЕГ-АСП на L-АСП *Erwinia chrysanthemi* у 6 % больных отмечалась перекрестная реакция. Интересно отметить, что в данном прото-

коле лечения ААП не является строгим противопоказанием для отмены препаратов L-АСП: повторное введение рассматривают как возможную опцию для пациентов с высоким риском рецидива, поскольку снижение интенсивности лечения из-за отмены L-АСП приводит к ухудшению результатов терапии [54, 55].

В клиническом протоколе мультицентровой группы COG в целях минимизации побочных эффектов проведен анализ частоты тяжелых реакций гиперчувствительности при различных способах введения ПЕГ-АСП. Учитывая суммарные курсовые дозы ПЕГ-АСП во время индукции, консолидации и интенсификации, частота тяжелых осложнений при внутримышечном введении составила 5,4 % по сравнению с 3,2 % при внутривенном введении [56].

В протоколе лечения ОЛЛ MB (Москва—Берлин) уже в течение нескольких десятилетий предпринимаются попытки снижения риска возникновения побочных эффектов и смертности пациентов. Так, после подведения результатов ALL-MB 2002 одним из главных итогов стало снижение вводимой дозы L-АСП с 10 000 до 5000 МЕ/м² [1].

Таблица 3. Дозы и кратность введения нативной L-АСП и ПЕГ-АСП, используемые в противорецидивных протоколах группы BFM

Table 3. Doses and frequency of administration of native and PEG-asparaginase use in anti-relapsing protocols of BFM group

Этап протокола Protocol phase	ALL-REZ BFM 90		ALL-REZ BFM 95/96		ALL-REZ BFM 2002	
	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	native E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP
Фаза индукции Induction	10 000 ЕД/м ² , 4 дозы [51] 10 000 U/m ² , 4 doses [51]	—	10 000 ЕД/м ² , 2 дозы [52] 10 000 U/m ² , 2 doses [52]	1000 ЕД/м ² , 2 дозы [52] 1000 U/m ² , 2 doses [52]	10 000 ЕД/м ² , 2 дозы [52] 10 000 U/m ² , 2 doses [52]	1000 ЕД/м ² , 2 дозы [53] 1000 U/m ² , 2 doses [53]
R1	10 000 ЕД/м ² , 4 дозы [51] 10 000 U/m ² , 4 doses [51]	—	1000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 1000 U/m ² , 1 dose [53]	10 000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 10 000 U/m ² , 1 dose [53]	10 000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 10 000 U/m ² , 1 dose [53]	1000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 1000 U/m ² , 1 dose [53]
R2	— [51]	—	10 000 ЕД/м ² , 2 дозы [52] 10 000 U/m ² , 2 doses [52]	10 000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 10 000 U/m ² , 1 dose [53]	10 000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 10 000 U/m ² , 1 dose [53]	1000 ЕД/м ² , 1 доза [53] 1000 U/m ² , 1 dose [53]

Новые варианты снижения токсичности и частоты побочных эффектов от терапии L-АСП включают способы инкапсулирования L-АСП. Например, нагруженные L-АСП эритроциты (GRASPA) — это новая платформа для инкапсулирования фермента в красные кровяные тельца. L-аспарагин плазмы активно перекачивается через мембрану эритроцита во внутриклеточное пространство, где он расщепляется захваченной L-АСП. Фермент защищен от реакций, которые могут возникнуть в результате системного воздействия, что снижает вероятность токсических и иммунологических побочных эффектов [57]. Аналогичная цель достигается при иммобилизации фермента с синтезированными магнитными наночастицами. Помимо снижения рисков возникновения побочных эффектов данная методика позволила преодолеть еще одну проблему использования препаратов L-АСП — термическую нестабильность и короткий период полувыведения. При повышении температуры на 10 °C в условиях инкубации в течение 10 ч наблюдается полная потеря активности свободной L-АСП, в то время как иммобилизованная L-АСП проявляла 50 % исходной активности. При 40-дневном хранении свободная L-АСП теряла всю свою активность, иммобилизованная же сохраняла 30 % исходного уровня. Конъюгированный фермент с наночастицами оксида алюминия и оксида титана повышает активность L-АСП до 40 % после 23 дней хранения при температуре 37 °C. Максимальная цитотоксичность (61 %) отмечена при использовании наноконъюгата алюминий-аспарагиназы [58–60].

В декабре 2018 г. FDA одобрила к применению каласпаразу — пегилированную форму L-АСП, но в отличие от ПЕГ-АСП между полиэтиленгликолем и ферментным субстратом не SS-линкер (сукцинимидилсукцинатный), а SC (сукцинимидилкарбаматный). Было высказано предположение, что

нестабильность SS-линкера между фрагментами ПЕГ и аспарагиназой и высвобождение свободной L-АСП может быть причиной продолжающейся высокой скорости реакции. Данная замена приводит к уменьшению иммуногенности препарата, более длительной активности аспарагиназы в сыворотке по сравнению с ПЕГ-АСП, что позволяет снизить не только частоту введения препарата, но и дозу до 2100 Ед/м². Тем не менее вопрос о дозировке, режиме и пути введения данного препарата в рамках мультиагентных протоколов лечения остается все еще открытым [54].

Несмотря на то, что препараты L-АСП требуют дальнейших исследований для преодоления токсических свойств, неоспорим тот факт, что этот фермент является неотъемлемой частью лечения ОЛЛ у детей и взрослых, не только повышая вероятность выхода в ремиссию, но и увеличивая показатели выживаемости. Такие проблемы, как поиск новых источников этого фермента для повышения его доступности в качестве лекарственного средства и производство новых L-АСП с улучшенными фармакодинамическими, фармакокинетическими и токсическими профилями необходимо решить в ближайшее время для достижения лучших терапевтических результатов и уменьшения побочных эффектов. Первый шаг на этом пути — созданные пегилированные формы L-АСП — ПЕГ-АСП, при использовании которых частота возникновения аллергических реакций и гипергликемии примерно в 3–6 раз ниже, чем при терапии нативной L-АСП. Ниже и частота развития панкреатита и гепатотоксичности при использовании оригинальной ПЕГ-АСП. Понимая существенные преимущества оригинальной ПЕГ-АСП перед нативной, группа BFM в своих протоколах рекомендует использовать ПЕГ-АСП в 1-й линии терапии, а не переходить на нее при развитии побочных и нежелательных эффектов.

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 acute lymphoblastic leukemia treatment in children. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2015;14(1):5–15. (In Russ.)].
2. Cachumba J.J., Antunes F.A., Peres G.F., Brumano L.P., Santos J.C., Da Silva S.S. Current applications and different approaches for microbial L-asparaginase production. Braz J Microbiol. 2016;47 Suppl 1(Suppl 1):77–85. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.004.
3. Muneer F., Siddique M.H., Azeem F., Rasul I., Muzammil S., Zubair M., Afzal M., Nadeem H. Microbial L-asparaginase: purification, characterization and applications. Arch Microbiol. 2020;202(5):967–81. doi: 10.1007/s00203-020-01814-1.
4. Lopes A.M., Oliveira-Nascimento L., Ribeiro A., Tairum C.A. Jr, Breyer C.A., Oliveira M.A., Monteiro G., Souza-Motta C.M., Magalhães P.O., Avendaño J.G., Cavaco-Paulo A.M., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C.O., Sette L.D., Converti A., Pessoa A. Therapeutic L-asparaginase: upstream, downstream and beyond. Crit Rev Biotechnol. 2017;37(1):82–99. doi: 10.3109/07388551.2015.1120705.
5. Hatamzadeh S., Rahnama K., Nasrollahnejad S., Fotouhifar K.B., Hemmati K., White J.F., Taliei F. Isolation and identification of L-asparaginase-producing endophytic fungi from the Asteraceae family plant species of Iran. Peer J. 2020;8:e8309. doi: 10.7717/peerj.8309.
6. Rau R.E., Dreyer Z., Choi M.R., Liang W., Skowronski R., Allamneni K.P., Devidas M., Raetz E.A., Adamson P.C., Blaney S.M., Loh M.L., Hunger S.P. Outcome of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with hypersensitivity to pegaspargase treated with PEGylated Erwinia asparaginase, pegcrisantaspase: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(3):10.1002/pbc.26873. doi: 10.1002/pbc.26873.
7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 20.11.2021). [State register of medicines. [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (appeal date 20.11.2021). (In Russ.)].

8. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2273–80. doi: 10.3109/10428194.2014.1003056.
9. Highlights of prescribing information for Oncaspar (pegaspargase). [Electronic resource]: https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar_files/prescribing_information.pdf.
10. Highlights of prescribing information for Erwinaze. Full prescribing information (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*). [Electronic resource]: <https://pp.jazzpharma.com/pi/erwinaze.en.USPI.pdf>.
11. Viña-Romero M.M., Ramos Díaz R., González García J., Nazco-Casariago G., Díaz-Vera J., Gutiérrez-Nicolás F. Extended enzymatic stability of reconstituted lyophilized PEG-asparaginase in vials. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(5):1102–5. doi: 10.1177/1078155220950001.
12. Viña-Romero M.M., Ramos-Díaz R., Mourani-Padron I., Gonzalez-Mendez H., Gonzalez-Cruz M., Nazco-Casariago G.J., Merino-Alonso J.F., Diaz-Vera J., Gutiérrez-Nicolás F. Extended Stability of Reconstituted Lyophilized Erwinia L-asparaginase in Vials. *In Vivo*. 2020;34(5):2419–21. doi: 10.21873/invivo.12055.
13. Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):748–57. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098.
14. Highlights of prescribing information for Erwinaze (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*) [Electronic resource]: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/1253591bl.pdf.
15. Chiu M., Taurino G., Bianchi M.G., Kilberg M.S., Bussolati O. Asparagine Synthetase in Cancer: Beyond Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2020;9:1480. doi: 10.3389/fonc.2019.01480.
16. Cooper S.L., Young D.J., Bowen C.J., Arwood N.M., Poggi S.G., Brown P.A. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27797. doi: 10.1002/pbc.27797.
17. Bertuccio S.N., Serravalle S., Astolfi A., Lonetti A., Indio V., Leszl A., Pession A., Melchionda F. Identification of a cytogenetic and molecular subgroup of acute myeloid leukemias showing sensitivity to L-asparaginase. *Oncotarget*. 2017;8(66):109915–23. doi: 10.18632/oncotarget.18565.
18. Tsai C.Y., Kilberg M.S., Husain S.Z. The role of asparagine synthetase on nutrient metabolism in pancreatic disease. *Pancreatol*. 2020;20(6):1029–34. doi: 10.1016/j.pan.2020.08.002.
19. Emadi A., Kapadia B., Bollino D., Bhandary B., Baer M.R., Niyongere S., Strovel E.T., Kaizer H., Chang E., Choi E.Y., Ma X., Tighe K.M., Carter-Cooper B., Moses B.S., Civin C.I., Mahurkar A., Shetty A.C., Gartenhaus R.B., Kamangar F., Lapidus R.G. Venetoclax and pegcristaspase for complex karyotype acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2021;35(7):1907–24. doi: 10.1038/s41375-020-01080-6.
20. Zhdanov D.D., Pokrovsky V.S., Pokrovskaya M.V., Alexandrova S.S., Eldarov M.A., Grishin D.V., Basharov M.M., Gladilina Y.A., Podobed O.V., Sokolov N.N. Inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis by Rhodospirillum rubrum L-asparaginase in cancer Jurkat cell line and normal human CD4⁺ T lymphocytes. *Cancer Med*. 2017;6(11):2697–712. doi: 10.1002/cam4.1218.
21. Zhdanov D.D., Pokrovsky V.S., Pokrovskaya M.V., Alexandrova S.S., Eldarov M.A., Grishin D.V., Basharov M.M., Gladilina Y.A., Podobed O.V., Sokolov N.N. Rhodospirillum rubrum L-asparaginase targets tumor growth by a dual mechanism involving telomerase inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492(2):282–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.078.
22. Pokrovskaya M.V., Zhdanov D.D., Eldarov M.A., Aleksandrova S.S., Veselovskiy A.V., Pokrovskiy V.S., Grishin D.V., Gladilina J.A., Sokolov N.N. Suppression of telomerase activity leukemic cells by mutant forms of Rhodospirillum rubrum L-asparaginase. *Biomed Khim*. 2017;63(1):62–74. doi: 10.18097/PBMC2017630162.
23. Jiang J., Pavlova N.N., Zhang J. Asparagine, a critical limiting metabolite during glutamine starvation. *Mol Cell Oncol*. 2018;5(3):e1441633. doi: 10.1080/23723556.2018.1441633.
24. Pavlova N.N., Hui S., Ghergurovich J.M., Fan J., Intlekofer A.M., White R.M., Rabinowitz J.D., Thompson C.B., Zhang J. As Extracellular Glutamine Levels Decline, Asparagine Becomes an Essential Amino Acid. *Cell Metab*. 2018;27(2):428–38.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.006.
25. Emadi A., Law J.Y., Strovel E.T., Lapidus R.G., Jeng L.J.B., Lee M., Blitzer M.G., Carter-Cooper B.A., Sewell D., Van Der Merwe I., Philip S., Imran M., Yu S.L., Li H., Amrein P.C., Duong V.H., Sausville E.A., Baer M.R., Fathi A.T., Singh Z., Bentzen S.M. Asparaginase *Erwinia chrysanthemi* effectively depletes plasma glutamine in adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):217–22. doi: 10.1007/s00280-017-3459-6.
26. Riley D.O., Schlefman J.M., Vitzthum Von Eckstaedt V.H.C., Morris A.L., Keng M.K., El Chaer F. Pegaspargase in Practice: Minimizing Toxicity, Maximizing Benefit. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(3):314–24. doi: 10.1007/s11899-021-00638-0.
27. Wang J., Cheng S., Hu L., Huang T., Huang Z., Hu S. Association of asparaginase-associated pancreatitis and ULK2 gene polymorphism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(3):347–56. PMID: 32269672.
28. Grimes A.C., Chen Y., Bansal H., Aguilar C., Perez Prado L., Quezada G., Estrada J., Tomlinson G.E. Genetic markers for treatment-related pancreatitis in a cohort of Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2021;29(2):725–31. doi: 10.1007/s00520-020-05530-w.
29. Liu C., Yang W., Devidas M., Cheng C., Pei D., Smith C., Carroll W.L., Raetz E.A., Bowman W.P., Larsen E.C., Maloney K.W., Martin P.L., Mattano L.A. Jr, Winick N.J., Mardis E.R., Fulton R.S., Bhojwani D., Howard S.C., Jeha S., Pui C.H., Hunger S.P., Evans W.E., Loh M.L., Relling M.V. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Pancreatitis in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2133–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5812.
30. Mesegué M., Alonso-Saladríguez A., Pérez-Jaume S., Comes-Escoda A., Dapena J.L., Faura A., Conde N., Català A., Ruiz-Llobet A., Zapico-Muñoz E., Camós M., Rives S. Lower incidence of clinical allergy with PEG-asparaginase upfront versus the sequential use of native *E. coli* asparaginase followed by PEG-ASP in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol*. 2021;10.1002/hon.2914. doi: 10.1002/hon.2914.
31. Højfeldt S.G., Wolthers B.O., Tulstrup M., Abrahamsson J., Gupta R., Harila-Saari A., Heyman M., Henriksen L.T., Jönsson Ö.G., Lähdenmäki P.M., Lund B., Pruunsild K., Vaitkeviciene G., Schmiegelow K., Albertsen B.K. Genetic predisposition to PEG-asparaginase hypersensitivity in children treated according to NOPHO ALL 2008. *Br J Haematol*. 2019;184(3):405–17. doi: 10.1111/bjh.15660.
32. Salzer W., Bostrom B., Messinger Y., Perissinotti A.J., Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1797–806. doi: 10.1080/10428194.2017.1386305.
33. Kloos R., van der Sluis I.M., Mastrobattista E., Hennink W., Pieters R., Verhoef J.J. Acute lymphoblastic leukaemia patients treated with PEG asparaginase develop antibodies to PEG and the succinate linker. *Br J Haematol*. 2020;189(3):442–51. doi: 10.1111/bjh.16254.
34. Heo Y.A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drugs*. 2019;79(7):767–77. doi: 10.1007/s40265-019-01120-1.
35. Finch E.R., Smith C.A., Yang W., Liu Y., Kornegay N.M., Panetta J.C., Crews K.R., Molinelli A.R., Cheng C., Pei D., Ramsey L.B., Karol S.E., Inaba H., Sandlund J.T., Metzger M., Evans W.E., Jeha S., Pui C.H., Relling M.V. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28040. doi: 10.1002/pbc.28040.
36. Raja R.A., Schmiegelow K., Sørensen D.N., Frandsen T.L. Asparaginase-associated pancreatitis is not predicted by hypertriglyceridemia or pancreatic enzyme levels in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):32–8. doi: 10.1002/pbc.26183.
37. Lau K.M., Saunders I.M., Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):193–9. doi: 10.1177/1078155219833438.
38. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2019;33:24–32. doi: 10.1016/j.blre.2018.06.002.
39. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В., Троицкая В.В., Гаврилина О.А., Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Паровичникова Е.Н. Тромбеморрагические осложнения при лечении больных

- острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):89–99. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99. [Galstyan G.M., Polevodova O.A., Bazhenov A.V., Troitskaya V.V., Gavrilina O.A., Gitel'zon D.G., Vasil'ev A.E., Parovichnikov E.N. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia with L-asparaginase. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2018;11(1):89–99. (In Russ.).]
40. Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017;3(3):365–75. [Dmitriev V.V., Lipay N.V., Migal N.V. Thromboses in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Yevropa = Haematology. Transfusiologia. Eastern Medicine*. 2017;3(3):365–75. (In Russ.).]
 41. Kloos R.Q.H., Uyl-de Groot C.A., van Litsenburg R.R.L., Kaspers G.J.L., Pieters R., van der Sluis I.M. A cost analysis of individualized asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12):10.1002/pbc.26651. doi:10.1002/pbc.26651.
 42. Kloos R.Q.H., Pieters R., Jumelet F.M.V., de Groot-Kruseman H.A., van den Bos C., van der Sluis I.M. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):715–24. doi: 10.1200/JCO.19.02292.
 43. Woods D., Winchester K., Towerman A., Gettinger K., Carey C., Timmermann K., Langley R., Browne E. From the Children's Oncology Group: Evidence-Based Recommendations for PEG-asparaginase Nurse Monitoring, Hypersensitivity Reaction Management, and Patient/Family Education. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2017;34(6):387–96. doi: 10.1177/104345421713455.
 44. Gottschalk Højfeldt S., Grell K., Abrahamsson J., Lund B., Vettenranta K., Jónsson Ó.G., Frandsen T.L., Wolthers B.O., Marquart H.V., Vaitkeviciene G., Lepik K., Heyman M., Schmiegelow K., Albertsen B.K. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(17):2373–82. doi: 10.1182/blood.202006583.
 45. Stanulla M., Schrappe M., Brechlin A.M., Zimmermann M., Welte K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood*. 2000;95(4):1222–8. doi: 10.1182/blood.V95.4.1222.004k20_1222_1228.
 46. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M., Harbott J., Ludwig W.-D., Henze G., Gadner H., Odenwald E., Riehm H. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14:2205–22. doi: 10.1038/sj.leu.2401973.
 47. Möricke A., Reiter A., Zimmermann M., Gadner H., Stanulla M., Dördelmann M., Löning L., Beier R., Ludwig W.D., Ratei R., Harbott J., Boos J., Mann G., Niggli F., Feldges A., Henze G., Welte K., Beck J.D., Klingebiel T., Niemeyer C., Zintl F., Bode U., Urban C., Wehinger H., Niethammer D., Riehm H., Schrappe M.; German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477–89. doi: 10.1182/blood-2007-09-112920.
 48. Schrauder A., Reiter A., Gadner H., Niethammer D., Klingebiel T., Kremens B., Peters C., Ebell W., Zimmermann M., Niggli F., Ludwig W.D., Riehm H., Welte K., Schrappe M. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5742–9. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2679.
 49. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Aleskerova G.A. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to ALL IC-BFM 2002. Dis. ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2018. (In Russ.).]
 50. ALL IC-BFM 2009 Treatment Protocol. [Electronic resource]: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
 51. ALL-REZ BFM 2002 Treatment Protocol. [Electronic resource]: https://cccc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc10/CCCC/3_Forschung/Klinische_Studien/Synopsis_ALLREZBFM2002_269.pdf.
 52. Lew G. Space for Calaspargase? A New Asparaginase for Acute Lymphoblastic Leukemia *Clin Cancer Res*. 2020;26(2):325–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2975.
 53. Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K., Groeneveld T.W., Peters C., Klingebiel T., Borkhardt A., Schrappe M., Escherich G., Henze G. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1346–55. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.010.
 54. Henriksen L.T., Harila-Saari A., Ruud E., Abrahamsson J., Prunssild K., Vaitkeviciene G., Jónsson Ó.G., Schmiegelow K., Heyman M., Schröder H., Albertsen B.K.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL 2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):427–33. doi: 10.1002/pbc.25319.
 55. Rank C.U., Wolthers B.O., Grell K., Albertsen B.K., Frandsen T.L., Overgaard U.M., Toft N., Nielsen O.J., Wehner P.S., Harila-Saari A., Heyman M.M., Malmros J., Abrahamsson J., Norén-Nyström U., Tomaszewska-Toporska B., Lund B., Jarvis K.B., Quist-Paulsen P., Vaitkeviciene G.E., Griškevičius L., Taskinen M., Wartiovaara-Kautto U., Lepik K., Punab M., Jónsson Ó.G., Schmiegelow K. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL 2008 Treatment of Patients 1–45 Years of Age. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):145–54. doi: 10.1200/JCO.19.02208.
 56. Burke M.J., Devidas M., Maloney K., Angiolillo A., Schore R., Dunsmore K., Larsen E., Mattano L.A. Jr., Salzer W., Winter S.S., Carroll W., Winick N.J., Loh M.L., Raetz E., Hunger S.P., Bleyer A. Severe pegaspargase hypersensitivity reaction rates (grade ≥ 3) with intravenous infusion vs. intramuscular injection: analysis of 54,280 doses administered to 16,534 patients on Children's Oncology Group (COG) clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1624–33. doi: 10.1080/10428194.2017.1397658.
 57. Orhan H., Aktaş Uygun D. Immobilization of L-Asparaginase on Magnetic Nanoparticles for Cancer Treatment. *Appl Biochem Biotechnol*. 2020;191(4):1432–43. doi: 10.1007/s12010-020-03276-z.
 58. Agrawal S., Kango N. Development and catalytic characterization of L-asparaginase nano-bioconjugates. *Int J Biol Macromol*. 2019;135:1142–50. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.154.
 59. Nunes J.C.F., Cristóvão R.O., Freire M.G., Santos-Ebinuma V.C., Faria J.L., Silva C.G., Tavares A.P.M. Recent Strategies and Applications for L-asparaginase Confinement. *Molecules*. 2020;25(24):5827. doi: 10.3390/molecules25245827.
 60. Henze G., Fengler R., Hartmann R., Kornhuber B., Janka-Schaub G., Niethammer D., Riehm H. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood*. 1991;78(5):1166–72. PMID: 1878583.

Статья поступила в редакцию: 12.11.2021. Принята в печать: 07.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 12.11.2021. Accepted for publication: 07.12.2021.

Дефицит XIII фактора – там, где мы можем спасти

Д.Б. Флоринский¹, А.В. Пшонкин¹, А.В. Полетаев¹, Д.В. Фёдорова¹,Е.А. Серёгина^{1,2}, Е.В. Урсуленико³, О.П. Толмачева³, П.А. Жарков¹¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30; ³ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664022, Иркутск, бул. Гагарина, 4**Контактные данные:** Дмитрий Борисович Флоринский dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru

Дефицит XIII фактора является одной из редких коагулопатий с приблизительной распространенностью около 1 на 3 млн. Характерной чертой данного дефицита является высокая частота тяжелых кровотечений, в том числе внутримозговых кровоизлияний. Данная коагулопатия не выявляется при помощи стандартной коагулограммы, требуется прицельное исследование активности XIII фактора. Мировой практикой лечения данного геморрагического состояния является применение плазменного или рекомбинантного концентрата. Данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации. В нашей стране применяется криопреципитат. В данной статье описан клинический случай, диагностика и неудовлетворительные результаты терапии криопреципитатом у пациентки с диагнозом дефицита XIII фактора. Требуется скорейшая регистрация концентратов XIII фактора.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, дефицит XIII фактора, профилактика, концентрат XIII фактора, дети

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Пшонкин А.В., Полетаев А.В., Фёдорова Д.В., Серёгина Е.А., Урсуленико Е.В., Толмачева О.П., Жарков П.А. Дефицит XIII фактора – там, где мы можем спасти. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):90–4.

Factor XIII deficiency – where we can save

D.B. Florinsky¹, A.V. Pshonkin¹, A.V. Poletaev¹, D.V. Fedorova¹,
E.A. Seregina^{1,2}, E.V. Ursulenko³, O.P. Tolmacheva³, P.A. Zharkov¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; ³Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarin Blvd., Irkutsk, 664022, Russia

Factor XIII deficiency is one of the rare bleeding disorders with an approximate prevalence about 1 per 3 million. A characteristic feature of this deficiency is the high frequency of severe bleeding, including intracranial hemorrhages. This coagulopathy is not detected using a standard coagulation tests, measuring of factor XIII activity is required. The world practice of treating this hemorrhagic condition is the use of plasma and recombinant concentrate. These drugs are not registered in the territory of the Russian Federation. In our country, cryoprecipitate is used. This article describes the clinical case, diagnosis and unsatisfactory results of cryoprecipitate therapy in a patient with diagnosis of factor XIII deficiency. Prompt registration of the XIII factor concentrates is required.

Key words: rare bleeding disorders, factor XIII deficiency, prophylactic treatment, factor XIII concentrate, children

For citation: Florinsky D.B., Pshonkin A.V., Poletaev A.V., Fedorova D.V., Seregina E.A., Ursulenko E.V., Tolmacheva O.P., Zharkov P.A. Factor XIII deficiency – where we can save. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):90–4.

Информация об авторах

Д.Б. Флоринский: аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>А.В. Пшонкин: к.м.н., заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Pshonkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864А.В. Полетаев: заведующий лабораторией клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020Д.В. Фёдорова: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, младший научный сотрудник отдела исследования гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>Е.А. Серёгина: к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, стажер-исследователь Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014Е.В. Урсуленико: врач-гематолог консультативно-диагностического центра ИГОДКБ, e-mail: ursulenko66@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5987-2343>О.П. Толмачева: врач-гематолог онкологического отделения ИГОДКБ, e-mail: olgatolirk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела исследования гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Information about the authors

D.B. Florinsky: Resident in Pediatrics Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0003-4555-9337

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Pshonkin@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-2057-2036, SPIN-code: 6270-4864

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

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

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

E.V. Ursulenko: Hematologist of Consulting and Diagnostic Center at Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: ursulenko66@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-5987-2343

O.P. Tolmacheva: Hematologist of the Oncology Department at Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: olgatolirk@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0472-7605

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

Вклад авторов

Д.Б. Флоринский: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

А.В. Пшонкин: выбор научной концепции статьи, научное редактирование статьи

А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина: проведение лабораторных анализов

Д.В. Фёдорова, О.П. Толмачева, Е.В. Урсулenco: сбор и интерпретация клинических данных

П.А. Жарков: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

D.B. Florinsky: analysis of research material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing of the text of the article, composing a resume

A.V. Pshonkin: choice of scientific concept, scientific edition of the article

A.V. Poletaev, E.A. Seregina: responsible for laboratory testing

D.V. Fedorova, E.V. Ursulenko, O.P. Tolmacheva: collection and interpretation of clinical data

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

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

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

Введение

Дефицит XIII фактора (FXIII) является одной из крайне редко встречающихся коагулопатий с приблизительной распространенностью около 1 случая на 3 млн [1]. FXIII (фибрин-стабилизирующий фактор) является про-гамма-транслутаминазой, которая циркулирует в плазме в виде гетеротетрамера (FXIII-A2B2), состоящего из 2 субъединиц носителей (FXIII-B2) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A2) [2]. Данный пептид представлен в большом количестве клеток, в том числе в тромбоцитах, мегакариocyтах, моноцитах. Кроме основной функции, участия в каскаде свертывания, FXIII играет важную роль в ангиогенезе, заживлении ран, костном метаболизме, а также сохранении беременности и кардиопротекции [3]. Основной функцией FXIII является ковалентное связывание нитей фибрина и, таким образом, стабилизация фибринового сгустка. Активация фибрин-стабилизирующего фактора вызывается тромбином, а также ионами кальция и фибрином [4]. Период полужизни составляет 9–12 дней. Ген, ответственный за А-субъединицу, расположен на 6-й хромосоме, занимает участок в 160 кб и содержит 15 экзо-

нов, разделенных 14 интронами, ген, ответственный за В-субъединицу, расположен на 1-й хромосоме, занимает участок в 28 кб и содержит 12 экзонов, разделенных 11 интронами [5].

Клиническая картина

Клинические проявления данного дефицита крайне гетерогенны. При тяжелом дефиците фактора характерны кровотечения, обнаруживающиеся в неонатальном периоде: кровотечение из пуповинного остатка, внутримышечные гематомы, кровотечения в суставы. Достаточно высокой является частота внутричерепных кровоизлияний, около 30 %, которые являются основной причиной смерти и инвалидизации пациентов [6]. Особенностью дефицита FXIII служит наличие корреляции между активностью фактора и выраженностью кровотечения: чем ниже активность, тем более выражен геморрагический синдром. Также одним из отличительных признаков являются не только гематологические проявления, но и длительное заживление ран, дефектное формирование рубцовой ткани, а также повторные эпизоды невынашивания беременности у женщин [7].

Диагностика

Отличительной особенностью дефицита FXIII является то, что данная патология не оказывает влияния на показатели стандартных коагулологических тестов. Требуется определение активности и антигена FXIII в соответствии с критериями Международного общества по тромбозу и гемостазу. В зависимости от соотношения активности антигена FXIII-A и FXIII-B различают 3 типа дефицита: I тип — когда имеется снижение активности FXIII вследствие малого количества антигена А-субъединицы; II тип — когда антигена А-субъединицы достаточное количество, но он функционально неактивен и III тип — когда имеется снижение активности FXIII за счет малого количества В-субъединицы [8]. Такая достаточно трудоемкая классификация требуется для подбора нужного концентрата.

Около 95 % всех мутаций находятся в А-субъединице [9].

Основой лечения является применение концентратов FXIII, также возможно использование криопреципитата и в крайнем случае — свежзамороженной плазмы (СЗП). Учитывая выраженность геморрагических проявлений и высокую вероятность жизнеугрожающих кровотечений, рекомендовано следующее.

Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FXIII показано проведение терапии криопреципитатом 1 доза на 10 кг, в случае его отсутствия — СЗП в дозе 15–25 мл/кг [10, 11]. Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание в нем фибриногена примерно в 3 раза выше, чем в СЗП, соответственно и объем, требующийся для инфузии, будет в 3 раза меньше [12].

Всем пациентам с активностью FXIII < 1 % требуется обязательное профилактическое лечение. У больных с активностью FXIII от 1 до 5 % при условии тяжелых кровотечений также настоятельно рекомендуется профилактика [10]. Цель профилактики — добиться повышения активности фактора выше 5 %, что позволяет избежать жизнеугрожающих, в особенности внутричерепных, кровотечений [13]. Для профилактики используются криопреципитат 1 доза на 10 кг каждые 4–6 нед, либо СЗП 15–25 мл/кг каждые 4–6 нед [10].

У пациентов с дефицитом FXIII возможно образование ингибиторов, что может сильно повлиять на терапию. Протоколов лечения ингибиторной формы на данный момент не существует [14].

Для предотвращения невынашивания беременности показана обязательная профилактическая терапия, призванная поддерживать активность FXIII выше 5–10 % на протяжении всей беременности, при этом требуются более частые инфузии концентрата — еженедельно [15].

На данный момент в мире существуют 2 вида концентратов: плазменный и рекомбинантный. Преимущество плазменного концентрата заключается в том, что он содержит и А-, и В-субъединицы — таким образом он подходит всем пациентам с дефицитом FXIII. Рекомбинантный концентрат разработан для пациентов с дефектом А-субъединицы, который составляет около 95 % всех случаев снижения активности FXIII [16, 17]. Данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации [18].

Цель данной работы — описание клинического наблюдения пациента с дефицитом FXIII, длительность и трудность диагностики, а также тяжелые последствия отсутствия возможностей профилактического лечения.

Клиническое наблюдение

На базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России наблюдается пациентка с установленным диагнозом дефицита FXIII.

Девочка впервые обратилась в наш Центр в возрасте 9 лет с жалобами на эпизоды внутричерепных кровоизлияний, легкое появление экхимозов, гематом, длительные кровотечения после удаления зубов. Наследственный анамнез по геморрагическим болезням не отягощен.

При рождении у девочки была выявлена крупная кефалогематома, не потребовавшая терапии. В июне 2012 г. после внутримышечных инъекций ноотропного препарата (возраст ребенка на тот момент — 3 месяца) образовалась гематома ягодичной области с компрессией седалищного нерва, потребовавшая дренирования. Изменений в скрининговой коагулограмме не было, активность фактора Виллебранда в пределах нормы. В возрасте 2 лет при обследовании по месту жительства установлен дефицит FXIII (активность — 3 %). Далее отмечалось легкое появление крупных гематом, кровотечения при незначительных травмах десен (вплоть до анемизации). В 2018 г. в возрасте 6 лет проведено удаление кариозных зубов в условиях стационара (после трансфузии СЗП), которое осложнилось развитием обильного кровотечения. В возрасте 7 лет — внезапное развитие интенсивной головной боли, рвота, заподозрен менингоэнцефалит. Проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга: выявлена внутримозговая

Таблица 1. Классификация дефицита FXIII [8]

Table 1. FXIII deficiency classification [8]

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

гематома теменно-затылочной области с прорывом в задний рог левого бокового желудочка, без признаков вклинения. Получала СЗП и аминокaproновую кислоту. В возрасте 9 лет повторный эпизод сильной головной боли, по данным КТ — внутримозговая гематома лобной доли справа с прорывом крови в передний рог правого бокового желудочка. После второго эпизода внутримозгового кровоизлияния проведена заочная консультация в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано начало профилактического лечения криопреципитатом (1 раз в 3–4 нед). После начала профилактического лечения по месту жительства девочка приехала в наш Центр для исследования фармакокинетики FXIII и подбора необходимой дозы криопреципитата.

При обследовании в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были получены следующие лабораторные данные. В общем анализе крови: гемоглобин — 123 г/л, эритроциты — $4,36 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $303 \times 10^9/л$, лейкоциты — $8,24 \times 10^9/л$. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время — 30,7 с (норма — 25,1–36,5 с), фибриноген — 2,85 г/л (норма — 2–3,93 г/л), протромбин по Квику — 75 % (норма — 70–120 %), тромбиновое время — 22,6 с (норма — 15,8–24,9 с), Международное нормализованное отношение — 1,2 (норма — 0,8–1,2). Антиген FXIII — 1,5 %. По данным генетического тестирования методом секвенирования нового поколения (NGS) была обнаружена гомозиготная мутация в гене F13A1 с.2045G>A, транскрипт NM_000129.4 ENST00000264870.8, геном chr6:6151813C>T, белок с.2045G>A, Ex 14, тип варианта миссенс/сайт сплайсинга, трактуемая как патогенная. Учитывая низкое количество фактора, с заместительной целью была выполнена трансфузия 10 доз криопреципитата (2 дозы на 10 кг массы тела) — перенесла без нежелательных реакций. После переливания была оценена фармакокинетика FXIII (табл. 2).

Таблица 2. Остаточный антиген FXIII после инфузии криопреципитата 2 дозы/10 кг [1]

Table 2. FXIII antigen after cryoprecipitate infusion 2 doses/10 kg [1]

Время после трансфузии криопреципитата, ч Time after cryoprecipitate transfusion, hours	Остаточный антиген FXIII, % Residual antigen of FXIII, %
До трансфузии криопреципитата Before transfusion	1,5
Через 30 мин после трансфузии 30 minutes after transfusion	26,4
Через 48 ч после трансфузии 48 hours after transfusion	22,8
Через 120 ч после трансфузии 120 hours after transfusion	15,2
Через 168 ч после трансфузии 168 hours after transfusion	13,3

Через 7 сут выполнена повторная трансфузия криопреципитата 10 доз — на этом фоне уровень антигена FXIII через 30 мин от трансфузии составил 41,6 %. На основании полученных данных фармакокинетики назначена профилактическая терапия криопреципитатом

10 доз каждые 2 нед в целях поддержания активности дефицитного фактора выше 5 %.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует выраженность геморрагических проявлений дефицита FXIII, а также высокую частоту и интенсивность внутричерепных кровоизлияний. Особенностью данного дефицита является высокая частота тяжелых кровотечений: кровотечения из пуповинного остатка случаются в среднем у 80 % новорожденных, внутричерепные кровоизлияния достигают 30 %, единственной общепризнанной мерой профилактики внутричерепных кровотечений служит профилактическая терапия в целях поддержания активности FXIII выше 5 %. Данная мера позволяет избежать тяжелых неврологических осложнений и добиться удовлетворительного качества жизни [2]. На данный момент существуют несколько возможностей заместительной терапии: применение СЗП, криопреципитата или концентрата FXIII. Главным лимитирующим фактором применения первых 2 вариантов является тот факт, что как плазма, так и криопреципитат не стандартизированы по содержащимся в них факторам [12]. Таким образом, процесс подбора адекватной дозы становится зачастую крайне сложным, а ожидаемая активность дефицитного фактора — трудно прогнозируемой. Также применение криопреципитата связано со следующими рисками: вероятность инфицирования вирусом иммунодефицита человека, гепатитами и другими инфекциями, передающимися через препараты крови, так как при изготовлении криопреципитата не происходит вирусинактивации, вероятность трансфузионно-зависимой циркуляторной перегрузки объемом и возможность развития трансфузионно-ассоциированного повреждения легких (TRALI-синдрома). В связи с этим криопреципитат был снят с производства в большинстве стран Западной Европы, а также в Ирландии, при этом он имеет ограниченное применение в США, Канаде, Австралии [19]. Основой лечения дефицита FXIII в развитых странах является применение его концентрата. Наиболее распространенным является плазменный концентрат, использующийся уже более двух десятилетий. По данным исследований, применение данного концентрата позволяет снизить количество спонтанных кровотечений с 2,5 до 0,3 в год, а также дает возможность постоянно поддерживать активность дефицитного фактора выше 10 % при внутривенном введении не реже чем 1 раз в 28 дней. Данный концентрат содержит как А-, так и В-субъединицы и может применяться у всех пациентов с дефицитом FXIII [20]. Минусом данного концентрата является возможность передачи инфекций, так как в производстве используется донорская плазма. Другой альтернативой является применяющийся с 2013 г. рекомбинантный концентрат rFXIII-A2, который содержит А-субъединицу и используется у пациентов с мутацией в А-субъединице FXIII. Данный концентрат хорошо переносится.

По данным клинических испытаний MENTOR-2, при его применении не происходит выработка нейтрализующих антител, число кровотечений в год на фоне профилактического лечения данным концентратом было значительно ниже в сравнении с исторической контрольной группой (0,138 и 2,91 кровотечения/пациент/год соответственно). Также данный концентрат проходил клинические испытания у больных, требующих хирургических вмешательств, где назначался профилактически в дозе 35 Ед/кг. Такой подход способствовал отсутствию значимой послеоперационной кровоточивости и не требовал дополнительных введений концентрата. По результатам данного исследования, среднее число кровотечений в год было 0,043/пациент и среднее число спонтанных кровотечений в год было 0,011/пациент. Данный концентрат с успехом применяется в большом количестве стран [20]. К сожалению, на данный момент ни один из концентратов не зарегистрирован на территории России.

По результатам фармакокинетического исследования, полученным на базе нашего Центра, хорошо видно, насколько тяжело в реальной клинической практике поддерживать адекватный уровень FXIII при терапии криопреципитатом. Учитывая, что у девочки к возрасту 9 лет случилось 2 эпизода внутримозговых кровоизлияний, ей необходима постоянная профилактическая терапия криопреципитатом, что требует частых длительных поездок в больницу и госпитализаций. Данных проблем можно было бы избежать при наличии концентрата FXIII, который может самостоятельно вводиться пациентом дома.

В целях снижения эпизодов тяжелой кровоточивости, уменьшения количества госпитализаций, возможности адекватного дозирования концентрата FXIII требуется регистрация концентратов на территории Российской Федерации и их скорейшее внедрение в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dorgalaleh A., Naderi M., Hosseini M.S., Alizadeh S., Hosseini S., Tabibian S., Eshghi P. Factor XIII deficiency in Iran: a comprehensive review of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(3):323–9. doi: 10.1055/s-0034-1395350.
2. Ichinose A., Hendrickson L.E., Fujikawa K., Davie E.W. Amino acid sequence of the a subunit of human factor XIII. *Biochemistry.* 1986;25(22):6900–6. doi: 10.1021/bi00370a025.
3. Bakker E.N., Piste A., Spaan J.A., Rolf T., de Vries C.J., van Rooijen N., Candi E., VanBavel E. Flowdependent remodeling of small arteries in mice deficient for tissue-type transglutaminase possible compensation by macrophage-derived factor XIII. *Circ Res.* 2006;99(1):86–92. doi: 10.1161/01.RES.0000229657.83816.a7.
4. Muszbek L., Yee V.C., Hevesy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res.* 1999;94(5):271–305. doi: 10.1016/s0049-3848(99)00023-7.
5. Ichinose A., Davie E.W. Characterization of the gene for the a subunit of human factor XIII (plasma transglutaminase), a blood coagulation factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(16):5829–33. doi: 10.1073/pnas.85.16.5829.
6. Muszbek L., Bagoly Z., Cairo A., Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):366–72. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283497e3e.
7. Komaromi I., Bagoly Z., Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):9–20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04070.x.
8. Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R., Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1404–6. PMID: 22946956.
9. Hsieh L., Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1190–200. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01857.x.
10. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., Bowles L., Chowdary P., Grainger J., Mainwaring J., Mathias M., O'Connell N., BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, *Br J Haematol.* 2014;167(3):304–26. doi: 10.1111/bjh.13058.
11. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev.* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.
12. Caudill J.S., Nichols W.L., Plumhoff E.A., Schulte S.L., Winters J.L., Gastineau D.A., Rodriguez V. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2009;49(4):765–70. PMID: 19192257.
13. Lusher J., Pipe S.W., Alexander S., Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin® P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia.* 2010;16:316–21. PMID: 20017752.
14. Karaman S., Akkaya E., Genc S., Bilgili F., Kendirci A.S., Tugcu D., Unuvar A., Karakas Z., Demirkol D., Bayramoglu Z., Omer B. Congenital Factor XIII Deficiency With the Presence of Inhibitor: A Case Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(1):e99–102. doi: 10.1097/MPH.0000000000001671.
15. Mangla A., Hamad H., Kumar A. Factor XIII Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Oct 10. PMID: 32491399.
16. Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):440–4. doi: 10.1055/s-0036-1572324.
17. Carcao M., Altisent C., Castaman G., Fukutake K., Kerlin B.A., Kessler C., Lassila R., Nugent D., Oldenburg J., Garly M.L., Rosholm A., Inbal A. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) Prophylaxis Prevents Bleeding and Allows for Surgery in Patients with Congenital FXIII A-Subunit Deficiency. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):451–60. doi: 10.1055/s-0038-1624581.
18. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 20.10.2021). [State register of medicines. [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (appeal date 20.10.2021). (In Russ.)].
19. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):922–34. doi: 10.1093/bja/aeu158.
20. Nugent D. Corifact™/Fibrogammin® P in the prophylactic treatment of hereditary factor XIII deficiency: results of a prospective, multicenter, open-label study. *Thromb Res.* 2012;130 Suppl 2:S12-4. doi: 10.1016/S0049-3848(13)70005-7. PMID: 23439001.

Синдром Пейтца–Еггерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая

Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина^{2,3}, Т.Т. Валиев^{1,4}, Н.В. Матинян¹, О.А. Малихова^{1,4}, В.В. Семенова¹⁻³, В.М. Козлова¹, Т.П. Казубская¹, Я.В. Вишневская¹, С.Н. Михайлова¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32; ³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Синдром Пейтца–Еггерса (СПЕ) является редким наследственным заболеванием (генодерматозом) с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленным мутациями в гене *STK11*. В статье описан алгоритм диагностики СПЕ у детей на примере клинического случая. У пациентки 5 лет с характерной для СПЕ пигментацией слизистой в области губ, не имеющей отягощенного семейного анамнеза, проведено генетическое тестирование и выявлена мутация *de novo* в гене *STK11* (с.543C>G, р.N181K). С учетом возможного полипоза при СПЕ выполнено эндоскопическое обследование желудочно-кишечного тракта, при котором обнаружены полипы желудка, в том числе множественные гамартомные полипы, что полностью соответствует клиническим критериям заболевания.

Представленный клинический пример свидетельствует о необходимости коллегиального наблюдения больных с СПЕ с привлечением дерматолога, генетика, врача эндоскопической диагностики, детского онколога (в том числе в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований по мере взросления ребенка).

Ключевые слова: синдром Пейтца–Еггерса, полипы, гиперпигментация, диагностика

Для цитирования: Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Малихова О.А., Семенова В.В., Козлова В.М., Казубская Т.П., Вишневская Я.В., Михайлова С.Н., Варфоломеева С.Р. Синдром Пейтца–Еггерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):95–102.

Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case

T.S. Belysheva¹, T.V. Nasedkina^{2,3}, T.T. Valiev^{1,4}, N.V. Matinyan¹, O.A. Malikhova^{1,4}, V.V. Semenova¹⁻³, V.M. Kozlova¹, T.P. Kazubskaya¹, Ya.V. Vishnevskaya¹, S.N. Mikhailova¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, GSP-1, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Peutz–Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant disease (genodermatosis) caused by germline mutations in *STK11* gene. The article describes an algorithm for PJS diagnostics in children using a clinical case as an example. A 5-year-old female patient without any family history underwent a genetic testing because of the buccal mucosa pigmentation, which is the one of the major signs of PJS. *De novo* mutation in the *STK11* gene was found (c.543C>G, p.N181K). Taking into account the high risk of polyposis in PJS, an endoscopic examination of the gastrointestinal tract was performed. Gastric polyps were found, including multiple hamartoma polyps, which fully met the clinical criteria of the disease.

The reported case shows an importance of multidisciplinary approach to PJS management. Multidisciplinary team should include dermatologist, clinical geneticist, endoscopist, and pediatric oncologist due to the high risk of developing malignancies as the child grows older.

Key words: Peutz–Jeghers syndrome, polyposis, hyperpigmentation, diagnostics

For citation: Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Valiev T.T., Matinyan N.V., Malikhova O.A., Semenova V.V., Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Vishnevskaya Ya.V., Mikhailova S.N., Varfolomeeva S.R. Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):95–102.

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>

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, ведущий научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

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>

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

О.А. Малихова: д.м.н., заведующая отделом эндоскопии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, врач-генетик НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

В.М. Козлова: врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

Т.П. Казубская: старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820

Я.В. Вишневская: к.м.н., врач патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yana_vishn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

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>

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Leading Researcher Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

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>

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

O.A. Malikhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Geneticist Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

V.M. Kozlova: Geneticist of the Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

T.P. Kazubskaya: Senior Researcher Laboratory of Clinical Cytology Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820

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@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

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

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи

Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, составление резюме

Н.В. Матинян: обработка научного материала

О.А. Малихова: сбор и обработка научного материала, написание текста статьи

В.В. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, проведение молекулярно-генетического исследования

В.М. Козлова, Т.П. Казубская: обзор публикаций по теме статьи

Я.В. Вишневская: проведение гистологического исследования

С.Н. Михайлова, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.S. Belysheva, T.T. Valiev: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text of the article

T.V. Nasedkina: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

N.V. Matinyan: processing of scientific material

O.A. Malikhova: collection and processing of scientific material, writing the text of the article

V.V. Semenova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, conducting molecular genetics research

V.M. Kozlova, T.P. Kazubskaya: review of publications on the topic of the article

Ya.V. Vishnevskaya: conducting a histological examination

S.N. Mikhailova, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

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

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

Генетические основы синдрома Пейтца-Егерса

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) (синоним — перифрициальный лентигиноз) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно нарушение пигментации кожи и слизистых, образование гамартомных полипов желудочно-кишечного (ЖКТ), дыхательного и мочеполового трактов, повышенный риск развития онкологических заболеваний в течение жизни. Согласно данным литературы, СПЕ встречается с частотой 1 случай на 50 000–200 000 новорожденных [1]. Развитие СПЕ связано с наличием патогенных мутаций в гене *STK11* (прежнее название — *LKB1*), который расположен на хромосоме 19p13.3 и состоит из 10 экзонов, 9 из которых кодируют серин-треонин киназу, состоящую из 433 аминокислот [2]. Потеря функции *STK11* приводит к нарушению полярности клеток, активирует эпителиально-мезенхимальный переход, нарушает процессы апоптоза, ангиогенеза и нормального прохождения клеточного цикла, что в конечном итоге ведет к накоплению вторичных изменений в эпителии кишечника и формированию гамартомных полипов [3]. Согласно данным литературы, патогенные мутации в гене *STK11* обнаруживают у 75–94 % пациентов с клинической картиной СПЕ. В 64 % случаев встречаются точечные мутации, в 30 % — крупные делеции [4]. Около 55 % больных не имеютотягощенного семейного анамнеза, в связи с чем можно предположить, что в половине случаев образование мутаций в гене *STK11* происходит *de novo* [5].

Клинические проявления

К основным клиническим проявлениям СПЕ относят нарушение пигментации кожи и слизистых, полипоз ЖКТ, дыхательного и мочеполового трактов и повышенный риск развития онкологических заболеваний.

Наиболее широко используемые диагностические критерии СПЕ, основанные на клинических признаках, представлены в табл. 1.

Нарушение пигментации кожи и слизистых

Как правило, признаки нарушения пигментации при СПЕ проявляются в младенчестве или раннем детском возрасте и характеризуются наличием пигментных пятен — лентиги. Лентиги локализуются на красной кайме губ, особенно на нижней (94 % пациентов), слизистой оболочке полости рта, на коже вокруг рта, щек (66 %), кистей и стоп (74 % и 64 % соответственно). Размер пятен, как правило, составляет от 1 до 5 мм, они имеют круглую или овальную форму и окраску от темно-коричневой до синевато-коричневой. В ряде случаев пигментные пятна встречаются также на гениталиях, в перианальной области, на коже век и слизистой конъюнктивы [10–12].

Таблица 1. Клинические критерии в диагностике СПЕ [6]

Table 1. Diagnostic criteria of PJS [6]

Критерии Tomlinson, Houlston [7] <i>Tomlinson, Houlston criteria [7]</i>
1. Два и более СПЕ-ассоциированных полипов в ЖКТ или <i>Two or more PJS-associated gastrointestinal polyps or</i>
2. Один СПЕ-ассоциированный полип в ЖКТ в сочетании с классической СПЕ-пигментацией или отягощенным семейным анамнезом <i>One PJS-associated gastrointestinal polyp with either classical PJS pigmentation or a positive family history of PJS</i>
Критерии Всемирной организации здравоохранения, 2000 [8] <i>WHO criteria, 2000 [8]</i>
А: Наличие в семье случаев СПЕ и <i>Positive family history of PJS and</i>
1. Любое количество гистологически верифицированных полипов или <i>Any number of histologically confirmed polyps or</i>
2. Характерная для СПЕ пигментация кожи и слизистых <i>Pigmentation of skin and mucous membranes characteristic of PJS</i>
Б: Отсутствие семейного анамнеза СПЕ и <i>No family history of PJS and</i>
1. Не менее 3 гистологически верифицированных полипов или <i>3 histologically confirmed PJS polyps or</i>
2. Любое количество полипов и характерная для СПЕ пигментация <i>Any number of histologically confirmed polyps and specific skin and mucous membranes characteristic of PJS</i>
Критерии Beggs et al., 2010 [9] <i>Beggs et al. criteria, 2010 [9]</i>
1. Два и более гистологически верифицированных полипа или <i>Two or more histologically confirmed PJS polyps or</i>
2. Любое количество полипов при наличии у пациента близких родственников с СПЕ или <i>Any number of PJS polyps in an individual who has a family history of PJS in close relatives or</i>
3. Характерная для СПЕ пигментация у пациента при наличии близких родственников с СПЕ или <i>Specific skin and mucous membranes characteristic of PJS in a patient who has a positive family history of PJS in close relatives or</i>
4. Любое количество полипов при наличии у пациента характерной для СПЕ пигментации <i>Any number of PJS polyps in an individual who has specific skin and mucous membranes characteristic of PJS</i>

Гистологически кожные проявления СПЕ характеризуются увеличением количества пигмента меланина в клетках базального слоя эпидермиса, которое сопровождается увеличением числа меланоцитов. В верхних отделах дермы визуализируются меланофаги в большом количестве, иногда меланин располагается внеклеточно [13].

Дифференциальный диагноз у детей с СПЕ проводят с синдромом LEOPARD, наследственными формами лентигиноза, в старшей возрастной группе — с синдромом Ложье–Хунцикера (Laugier–Hunziker syndrome, LHS), для которого не характерно образование полипов кишечника [14, 15].

Полипы

При СПЕ полипы ЖКТ обнаруживаются у большинства пациентов. Они образуются в первой декаде жизни, в 33 % случаев их обнаруживают в возрасте до 10 лет, у 50–60 % больных — до 20 лет [12]. Чаще всего они локализируются в тонкой и толстой кишке (64 % пациентов), также встречаются в желудке и прямой кишке (49 % и 32 % соответственно) [16, 17]. Как правило, полипы расположены группами, их размер может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. У детей полипоз кишечника может проявляться такими неспецифическими симптомами, как анемия, наличие крови в кале, признаками мальабсорбции [18]. Нередко манифестация СПЕ связана с клинической картиной острой кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения. Риск развития тонкокишечной непроходимости у детей до 18 лет при СПЕ составляет 68 % [19]. В течение жизни полипы могут малигнизироваться. Пациентам с установленным диагнозом СПЕ рекомендовано регулярное наблюдение с применением эндоскопических методов визуализации ЖКТ, начиная с возраста 8 лет [9].

Риск онкологических заболеваний

Согласно данным литературы, при СПЕ риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) в течение жизни составляет 55–85 % [20, 21]. Чаще всего у пациентов с СПЕ развивается колоректальный рак, кумулятивный риск к возрасту 60 лет составляет 28 % [22]. Повышен риск рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, тонкого кишечника. Помимо того, отмечается повышение риска развития ЗНО внекишечной локализации. Так, риск рака молочных желез равен таковому у носителей патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* и является крайне высоким. Описаны случаи рака легких, яичников, матки, яичек [23, 24].

Клинический случай

Пациентка Ц., 5 лет, обратилась в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 16 августа 2021 г. по поводу пигментных пятен в области красной каймы и слизистой нижней губы. Со слов матери пациентки, пятна появились в возрасте 2 лет, со временем их количество увеличилось.

При визуальном осмотре на красной кайме и слизистой нижней губы визуализировались множественные темно-коричневые пятна округлой и овальной формы, диаметром от 2 до 5 мм. Аналогичное солитарное пятно на красной кайме верхней губы, также единичное пятно серого цвета определялось в области межзубного десневого сосочка — между первым и вторым молочными резцами слева по нижнему зубному ряду (рис. 1). При дерматоскопическом исследовании лентигиноза отмечалась монохромность — линии и точки коричневого цвета, симметричность — пятна имеют однотипное распределение пигмента и дерматоскопических структур (рис. 2).



Рис. 1. Пациентка Ц. с СПЕ: множественные лентиги в области красной каймы и слизистой оболочки нижней губы (а), единичное лентигио в области межзубного десневого сосочка — между первым и вторым молочными резцами слева по нижнему зубному ряду, солитарное лентигио красной каймы верхней губы (б)

Fig. 1. Patient C. with PJS: multiple lentigines in the area of the vermillion border and the mucous membrane of the lower lip (a), a single lentigines in the area of the interdental gingival papilla — between the first and second milk incisors on the left along the lower jaw, solitary lentigines of the vermillion border of the upper lip (b)

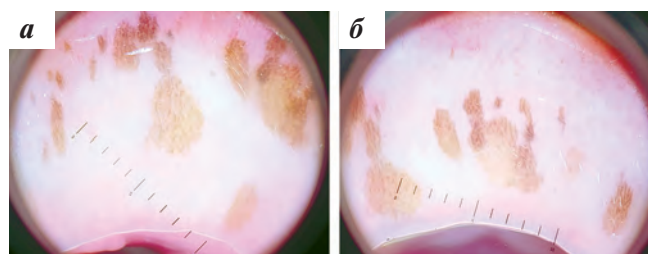


Рис. 2. Дерматоскопическая картина лентигиноза области красной каймы и слизистой оболочки нижней губы у пациентки Ц. с СПЕ, × 10

Fig. 2. Dermatoscopic picture of lentiginosis of the area of the vermillion border and the mucous membrane of the lower lip in patient C. with PJS, × 10

Психомоторное и физическое развитие ребенка соответствовало норме, половые органы сформированы по женскому типу, грубых пороков развития не выявлено.

Общее состояние было относительно удовлетворительным, температура тела нормальная. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хорошо проводилось во все отделы, хрипов не было. Тоны сердца ясные, ритмичные, гемодинамика стабильная. Живот симметричен, участвовал в дыхании, мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме.

Клиническая картина, отмеченная на дерматоонкологическом приеме, послужила поводом заподозрить у ребенка СПЕ. Пациентка проконсультирована врачом-генетиком, назначено молекулярно-генетическое исследование. Оно проводилось путем секвенирования панели 415 генов, ассоциированных с известными онкологическими синдромами, методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) на приборе NextSeq500 (Illumina, США). Выявлена герминальная мутация в гетерозиготном состоянии в гене *STK11* (с.543С>G, р.Asn181Lys, rs730881973), ранее описанная в литературных источниках как вероятно патогенный или патогенный вариант у пациентов с СПЕ [25, 26].

Проведен сегрегационный анализ — исследование образцов периферической крови пациентки, матери, отца и двух сибсов на предмет наличия выявленной мутации в гене *STK11* методом секвенирования по

Сэнгеру. Подтверждено наличие данной мутации у пациентки, в то время как ни у кого из родственников она не выявлена. Это доказывает происхождение мутации *de novo* и может служить подтверждением предварительного диагноза. Поскольку родители не являются носителями мутации, риск рождения второго больного ребенка в семье является минимальным.

С учетом высокого риска полипоза ЖКТ выполнено обследование в объеме эзофагогастродуоденоскопии с гистологическим исследованием, ректосигмоколоноскопии. По данным эзофагогастродуоденоскопии — выявлены эпителиальные образования тела желудка (рис. 3). Антральный эрозивный гастрит. Единичное эпителиальное образование двенадцатиперстной кишки. По данным ректосигмоколоноскопии при осмотре толстой кишки органической патологии не выявлено.

При гистологическом исследовании гастробиоптата определялись множественные мелкие (1–3 мм) гамартомные полипы желудка, при микроскопии представленные гиперплазированными участками железистого эпителия с преобладанием тубулярных желез разного размера из высоких цилиндрических клеток, характерных для покровно-ямочного эпителия, а также единичных криптоскопических структур. Ядерная атипия и митозы отсутствовали. В строме — очаговая умеренно выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, небольшие очаговые скопления липобластов (рис. 4).

Обсуждение

Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует, насколько важным является тщательный анализ дерматологических признаков, ассоциированных с генетическими синдромами, поскольку они могут являться первым заметным симптомом заболевания. При наличии клинических симптомов СПЕ мутации в гене *STK11* выявляют в 60–100 % случаев [5]. Отсутствие патогенных вариантов *STK11* у пациентов при выраженных клинических проявлениях связывают с генетической гете-

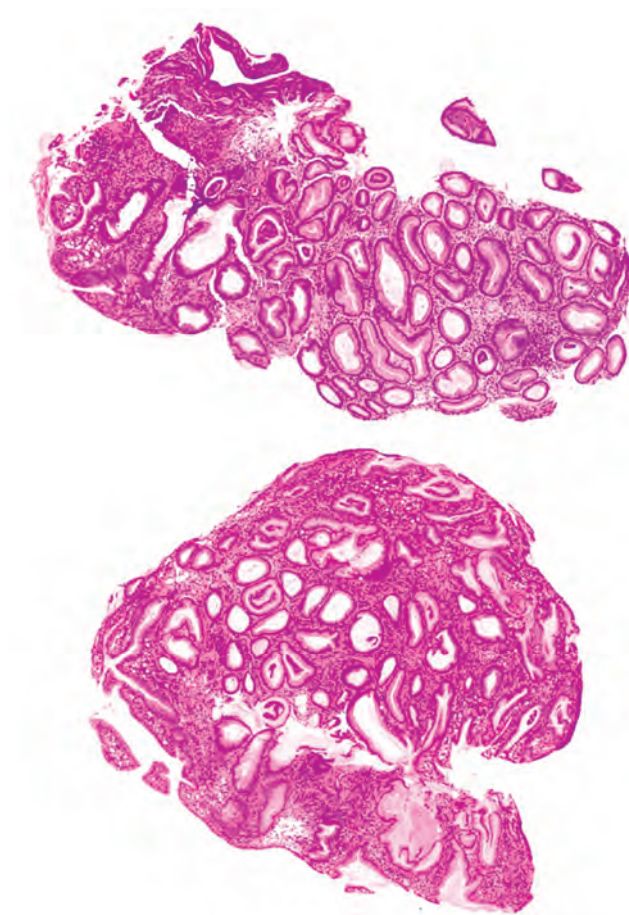


Рис. 4. Гистологический препарат гастробиоптата: множественные мелкие (1–3 мм) гамартомные полипы желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 4. Histological preparation of gastrobiopsy specimen: multiple small (1–3 mm) hamartoma polyps of the stomach. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

рогенностью, наличием мутаций в некодирующих областях генома или мозаицизмом [27].

Поскольку ген *STK11* является на сегодняшний день единственным известным геном, ассоцииро-

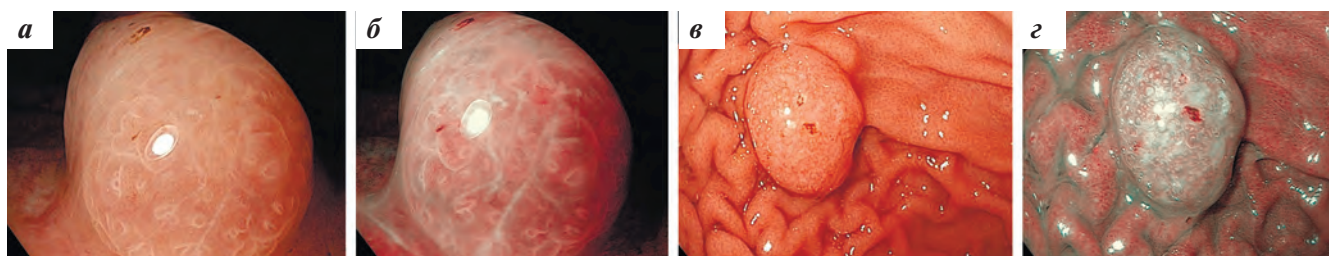


Рис. 3. Гиперпластический полип верхней трети тела желудка: а — осмотр в белом свете, $\times 115$. Отмечается крупнозвездчатая форма желудочных ямок, характерная для гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка. Размер полипа около 1,0 см; б — осмотр в узкоспектральном режиме, $\times 115$. Крупнозвездчатая форма желудочных ямок, характерная для гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка, различима четче при осмотре в узком спектре света; в — образование располагается ближе к передней стенке желудка по большей кривизне, осмотр в белом свете без увеличения. Полип на широком основании размером около 1,8 см в диаметре; з — образование располагается ближе к передней стенке желудка по большей кривизне, осмотр в узкоспектральном режиме без увеличения. Полип на широком основании размером около 1,8 см в диаметре

Fig. 3. Hyperplastic polyp of the upper third of the body of the stomach: a — examination in white light, $\times 115$. There is a coarse-stellate shape of the gastric fossae, characteristic of hyperplastic changes in the gastric mucosa. The size of the polyp is about 1.0 cm; б — examination in a narrow-spectrum mode, $\times 115$. The large-stellate shape of the gastric pits, characteristic of hyperplastic changes in the gastric mucosa, is more distinct when viewed in a narrow spectrum of light; в — the formation is located closer to the anterior wall of the stomach along the greater curvature, examination in white light without magnification. Polyp on a broad base, about 1.8 cm in diameter; з — the formation is located closer to the anterior wall of the stomach along the greater curvature, examination in a narrow-spectrum mode without magnification. A polyp on a broad base, about 1.8 cm in diameter

ванным с СПЕ, все большее внимание при постановке диагноза уделяется генетическому скринингу даже в тех случаях, когда нет полного соответствия клиническим критериям заболевания. Согласно рекомендациям Рабочей группы по полипозу Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Polyposis Working Group), генетическое исследование проводится у детей и подростков при наличии пигментных пятен на губах и слизистых оболочках, позволяющих заподозрить СПЕ [28]. Алгоритм по ведению пациента с характерной пигментацией СПЕ представлен на рис. 5.

В разработанном алгоритме генетическому тестированию отводится важная роль в диагностике СПЕ, однако в случае, если мутация не обнаружена, предлагается тем не менее провести диагностическое исследование ЖКТ для подтверждения или исключения диагноза, исходя из клинических критериев. На сегодняшний день нет данных, насколько велик риск обнаружить у ребенка СПЕ при наличии только пигментации кожи и слизистых оболочек, этот признак не является патогномичным для СПЕ и встречается также при синдроме Карни (Карнея) (complex Carney) [29] и синдроме LEOPARD [14]. Тем не менее наличие этого признака является важным и достаточным основанием для дальнейшего обследования пациента.

Именно такой подход был использован при консультировании ребенка в описанном клиническом случае, а проведенный генетический анализ позволил установить точный диагноз по наличию патогенного варианта в гене *STK11*. Дополнительное обследование пациента было выполнено уже исходя из этого диагноза. При подтвержденном СПЕ рекомендуется проводить как можно более раннее исследование состояния ЖКТ (не позднее возраста 8 лет), даже при отсутствии клинических проявлений в виде ректальных кровотечений и болей. В дальнейшем они должны повторяться каждые 6 мес – 3 года с учетом клинических и эндоскопических проявлений заболевания. Перечень исследований, необходимых при наблюдении лиц с СПЕ, представлен в табл. 2.

Следует иметь в виду, что инвагинация тонкого кишечника и кишечная непроходимость, обусловленные полипозом, являются одним из наиболее частых и серьезных осложнений при СПЕ в детском возрасте. В представленном случае у пациента были выявлены единичные гиперпластические и множественные мелкие гамартонные полипы желудка, что полностью соответствует клиническим диагностическим критериям СПЕ. При дальнейшем ведении больного необходимо учитывать данное генетическое заболевание и риски развития возможных осложнений, в том числе и ЗНО [6, 9, 28].



Рис. 5. Алгоритм ведения пациента с пигментацией слизистых оболочек при подозрении на СПЕ [29]

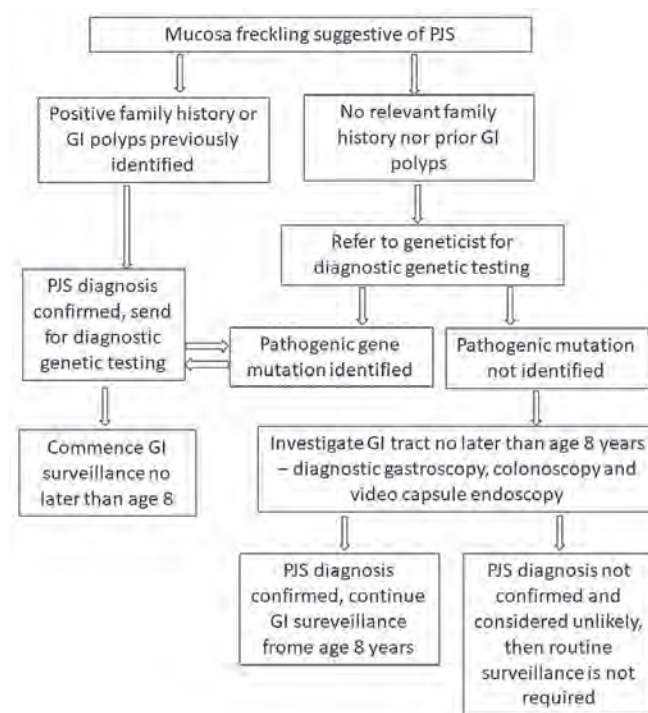


Fig. 5. Management of a child with mucosal freckling suggestive of PJS (GI – gastrointestinal) [29]

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению больных с СПЕ в зависимости от пола и с учетом риска развития ЗНО (Giardiello F.M., Trimboth J.D., 2006 с дополнениями Валиева Т.Т., Бельшевой Т.С., Малиховой О.А., 2021)

Table 2. Recommendations for the observation of patients with PJS depending on gender and taking into account the risk of developing cancer (Giardiello F.M., Trimboth J.D., 2006 with additions Valiev T.T., Belysheva T.S., Malikhova O.A., 2021)

Возраст, годы Age, years	Пол Gender	
	мужской male	женский female
0–12	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови <i>History and physical examination with routine blood tests annually</i>	
	Осмотр и ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний — чаще) <i>Examination and ultrasound of the testicles every two years (more often in the presence of clinical symptoms)</i>	—
5–8	Эзофагогастродуоденоскопия, ректосигмоколоноскопия: - при отсутствии полипов повторять исследование каждые 2–3 года - при обнаружении полипов повторять исследование каждые 6 мес - при отсутствии полипов, но генетическом подтверждении СПЕ повторять исследование каждые 1–2 года <i>Esofagogastrroduodenoscopy, rectosigmoidoscopy: - if polyps are not found, continue every 2–3 years - if polyps are found, continue every 6 months - if polyps are not found, but molecular diagnosis is confirmed, continue every 1–2 years</i>	
	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови <i>History and physical examination with routine blood tests annually</i>	
13–18	Осмотр и УЗИ яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний — чаще) <i>Examination and ultrasound of the testicles every two years (more often in the presence of clinical symptoms)</i>	Осмотр и пальпация молочных желез; осмотр врача-гинеколога 1 раз в год <i>Examination and palpation of the mammary glands; examination by a gynecologist once a year</i>
	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови <i>History and physical examination with routine blood tests annually</i>	
19–21	Осмотр и УЗИ яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний — чаще) <i>Examination and ultrasound of the testicles every two years (more often in the presence of clinical symptoms)</i>	УЗИ женских половых органов, УЗИ органов малого таза 1 раз в год <i>Ultrasound of female genital organs, ultrasound of the pelvic organs once a year</i>
	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови. Эзофагогастродуоденоскопия, ректосигмоколоноскопия. При отсутствии полипов необходимо повторять исследование каждые 1–2 года. При обнаружении полипов — каждые 6 мес. УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томографии по показаниям <i>History and physical examination with routine blood tests annually. Esofagogastrroduodenoscopy, rectosigmoidoscopy. In the absence of polyps, the study should be repeated every 1–2 years. If polyps are found, every 6 months. Ultrasound, computed and magnetic resonance imaging according to indications</i>	
Старше 21 Over 21 years old	Исследование крови на определение маркера СА 19-9 <i>Serum CA 19-9</i>	УЗИ женских половых органов, УЗИ органов малого таза, маммография 1 раз в год. Исследование крови на определение маркеров СА 19-9, СА-125 1 раз в год <i>Ultrasound of female genital organs, ultrasound of the pelvic organs, mammography once a year. Blood test for the determination of markers CA 19-9, CA-125 once a year</i>

Примечание. По показаниям возможно расширение спектра инструментальных и лабораторных обследований.

Note. According to the indications, it is possible to expand the range of instrumental and laboratory examinations.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schreibman I.R., Baker M., Amos C., McGarrity T.J. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):476–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x. PMID: 15667510.
- Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., Avizienyte E., Roth S., Loukola A., Bignell G., Warren W., Aminoff M., Höglund P., Järvinen H., Kristo P., Pelin K., Ridanpää M., Salovaara R., Toro T., Bodmer W., Olschwang S., Olsen A.S., Stratton M.R., de la Chapelle A., Aaltonen L.A. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391(6663):184–7. doi: 10.1038/34432. PMID: 9428765.
- Altamish M., Dahiya R., Singh A.K., Mishra A., Aljabali A.A.A., Satija S., Mehta M., Dureja H., Prasher P., Negi P., Kapoor D.N., Goyal R., Tambuwala M.M., Chellappan D.K., Dua K., Gupta G. Role of the Serine/Threonine Kinase 11 (STK11) or Liver Kinase B1 (LKB1) Gene in Peutz–Jeghers Syndrome. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(3):245–52. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020033451. PMID: 32749111.
- Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Loff S., Back W., Pagenstecher C., McLeod D.R., Graham G.E., Mangold E., Santer R., Propping P., Friedl W. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz–Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):513–9. doi: 10.1002/humu.20253. PMID: 16287113.
- Zhao H.M., Yang Y.J., Duan J.Q., Ouyang H.J., Liu L., Yi L.C., Xiao Z.H., Zheng Y., Peng L., Attard T.M., Li D.Y., You J.Y. Clinical and Genetic Study of Children With Peutz–Jeghers Syndrome Identifies a High Frequency of STK11 De Novo Mutation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):199–206. doi: 10.1097/MPG.0000000000002166. PMID: 30334930.

6. Wagner A., Aretz S., Auranen A., Bruno M.J., Cavestro G.M., Crosbie E.J., Goverde A., Jelsig A.M., Latchford A., Leerdam M.E.V., Lepisto A., Puzzone M., Winship I., Zuber V., Möslein G. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021;10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473. PMID: 33513864.
7. Tomlinson I.P., Houlston R.S. Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 1997;34(12):1007–11. doi: 10.1136/jmg.34.12.1007. PMID: 9429144.
8. Aaltonen L.A., Jarvinen H., Gruber S.B., Billaud M., Jass J.R. Tumours of the small intestine: Peutz–Jeghers syndrome. In *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon, France, 2000.
9. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Möslein G., Alonso A., Aretz S., Bertario L., Blanco I., Bülow S., Burn J., Capella G., Colas C., Friedl W., Möller P., Hes F.J., Järvinen H., Mecklin J.P., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R.K., Hyer W., Ponz de Leon M., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J.T., Clark S.K., Hodgson S.V. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–86. doi: 10.1136/gut.2009.198499. PMID: 20581245.
10. McGarrity T.J., Amos C. Peutz–Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(18):2135–44. doi: 10.1007/s00018-006-6080-0. PMID: 16952058.
11. Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Periorbital pigmentation in the Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(1):126–7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90229-1. PMID: 3728618.
12. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med*. 1949;241(26):1031–6. doi: 10.1056/NEJM194912292412601. PMID: 15398245.
13. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. С. 320. [Tsvetkova G.M., Mordovtseva V.V., Vavilov A.M., Mordovtsev V.N. Pathomorphology of Skin Diseases: A Guide for Physicians. M.: Medicine, 2003. P. 320. (In Russ.).]
14. Sarkozy A., Conti E., Digilio M.C., Marino B., Morini E., Pacileo G., Wilson M., Calabrò R., Pizzuti A., Dallapiccola B. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):e68. doi: 10.1136/jmg.2003.013466. PMID: 15121796.
15. Lampe A.K., Hampton P.J., Woodford-Richens K., Tomlinson I., Lawrence C.M., Douglas F.S. Laugier–Hunziker syndrome: an important differential diagnosis for Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2003;40(6):e77. doi: 10.1136/jmg.40.6.e77. PMID: 12807976.
16. Kopacova M., Tacheci I., Rejchrt S., Bures J. Peutz–Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5397–408. doi: 10.3748/wjg.15.5397. PMID: 19916169.
17. Goldstein S.A., Hoffenberg E.J. Peutz–Jeghers syndrome in childhood: need for updated recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(2):191–5. doi: 10.1097/MPG.0b013e318271643c. PMID: 23325439.
18. Hinds R., Philp C., Hyer W., Fell J.M. Complications of childhood Peutz–Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219–20. doi: 10.1097/00005176-200408000-00027. PMID: 15269641.
19. van Lier M.G., Mathus-Vliegen E.M., Wagner A., van Leerdam M.E., Kuipers E.J. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz–Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940–5. doi: 10.1038/ajg.2010.473.
20. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., Olschwang S., Boardman L.A., Gille J.J., Keller J.J., Westerman A.M., Scott R.J., Lim W., Trimbath J.D., Giardiello F.M., Gruber S.B., Offerhaus G.J., de Rooij F.W., Wilson J.H., Hansmann A., Möslein G., Royer-Pokora B., Vogel T., Phillips R.K., Spigelman A.D., Houlston R.S. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz–Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083. PMID: 16707622.
21. van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A., Looman C.W., Wilson J.H., de Rooij F.W., Lemmens V.E., Kuipers E.J., Mathus-Vliegen E.M., van Leerdam M.E. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60(2):141–7. doi: 10.1136/gut.2010.223750. PMID: 21205875.
22. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V., Cruz-Correa M., Offerhaus J.A. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447–53. doi: 10.1053/gast.2000.20228. PMID: 11113065.
23. Boardman L.A., Pittelkow M.R., Couch F.J., Schaid D.J., McDonnell S.K., Burgart L.J., Ahlquist D.A., Carney J.A., Schwartz D.I., Thibodeau S.N., Hartmann L.C. Association of Peutz–Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(5):293–8. doi: 10.1097/00005792-200009000-00002. PMID: 11039077.
24. Zheng Z., Xu R., Yin J., Cai J., Chen G.Y., Zhang J., Zhang Z.T. Malignant tumors associated with Peutz–Jeghers syndrome: Five cases from a single surgical unit. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):264–75. doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.264. PMID: 32047774.
25. Ylikorkala A., Avizienyte E., Tomlinson I.P., Tiainen M., Roth S., Loukola A., Hemminki A., Johansson M., Sistonen P., Markie D., Neale K., Phillips R., Zaubner P., Twama T., Sampson J., Järvinen H., Mäkelä T.P., Aaltonen L.A. Mutations and impaired function of *LKB1* in familial and non-familial Peutz–Jeghers syndrome and a sporadic testicular cancer. *Hum Mol Genet*. 1999;8(1):45–51. doi: 10.1093/hmg/8.1.45. PMID: 9887330.
26. Amos C.I., Keitheri-Cheteri M.B., Sabripour M., Wei C., McGarrity T.J., Seldin M.F., Nations L., Lynch P.M., Fidler H.H., Friedman E., Frazier M.L. Genotype-phenotype correlations in Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):327–33. doi: 10.1136/jmg.2003.010900. PMID: 15121768.
27. McKay V., Cairns D., Gokhale D., Mountford R., Greenhalgh L. First report of somatic mosaicism for mutations in *STK11* in four patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2016;15(1):57–61. doi: 10.1007/s10689-015-9839-3.
28. Latchford A., Cohen S., Auth M., Scaillon M., Viala J., Daniels R., Talbotec C., Attard T., Durno C., Hyer W. Management of Peutz–Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):442–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000002248. PMID: 30585892.
29. Stratakis C.A., Kirschner L.S., Carney J.A. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041–6. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903. PMID: 11549623.

Статья поступила в редакцию: 28.11.2021. Принята в печать: 05.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 28.11.2021. Accepted for publication: 05.12.2021.

Резолюция Совета экспертов «Роль препарата руриоктоког альфа пэгол в лечении пациентов с гемофилией А»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Роль препарата руриоктоког альфа пэгол в лечении пациентов с гемофилией А». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):103–4.

Resolution of the Council of Experts

“The role of the drug ruriococog alfa pegol in the treatment of patients with hemophilia A”

For citation: Resolution of the Council of Experts “The role of the drug ruriococog alfa pegol in the treatment of patients with hemophilia A”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):103–4.

9 сентября 2021 г. Совет экспертов рассмотрел результаты клинических исследований препарата руриоктоког альфа пэгол у пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Был обсужден ряд вопросов, касающихся новых возможностей повышения эффективности лечения и качества жизни у пациентов с гемофилией А.

В совещании приняли участие десять экспертов:

- **Надежда Ивановна Зозуля** — д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва);
- **Вадим Вадимович Птушкин** — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
- **Игорь Леонидович Давыдкин** — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения Самарской области (Самара);
- **Павел Александрович Жарков** — д.м.н., врач-гематолог, врач-педиатр, доцент кафедры гематологии и клеточных технологий, заведующий отделом патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);
- **Виктор Юрьевич Петров** — д.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
- **Татьяна Андреевна Андреева** — к.м.н., врач-гематолог, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
- **Екатерина Эдуардовна Шиллер** — врач-гематолог высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» (Одинцово);
- **Владимир Вениаминович Лебедев** — к.м.н., врач-детский гематолог-онколог высшей категории, главный внештатный детский специалист гематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар);
- **Татьяна Юрьевна Полянская** — к.м.н., старший научный сотрудник травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва);
- **Павел Вячеславович Свиригин** — врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва).

Лекарственный препарат руриоктоког альфа пэгол, являющийся пролонгированным препаратом фактора свертывания VIII (FVIII), был зарегистрирован в Российской Федерации 30 июля 2021 г. для применения у пациентов с гемофилией А в качестве профилактики для уменьшения частоты кровотечений, периоперационного ведения и терапии по требованию [1].

Эффективность, безопасность и фармакокинетика препарата руриоктоког альфа пэгол для профилактики кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А были оценены в нескольких международных контролируемых клинических исследованиях.

В международном исследовании II/III фазы PROLONG-ATE при применении препарата рури-

октоког альфа пэгол было продемонстрировано увеличение периода полувыведения в 1,4 раза (одно-стадийный метод) и в 1,5 раза (хромогенный метод) в сравнении с препаратом со стандартным периодом полувыведения (октоког альфа) [2].

В международном клиническом исследовании в педиатрической популяции у ранее леченных детей младше 12 лет профилактическое применение препарата руриоктоког альфа пэгол в стандартном режиме дозирования (2 раза в неделю) позволило достичь нуля спонтанных кровотечений у 67 % пациентов, а нуля спонтанных гемартрозов – у 73 %. При переходе на профилактику руриоктокогом альфа пэгол 2 раза в неделю у больных, получавших предшествующее лечение препаратами FVIII 3 раза в неделю, снизилась медиана годовой частоты кровотечений с 3,0 до 0 [3]. Согласно опросу удовлетворенности, большинство пациентов предпочли терапию руриоктокогом альфа пэгол в сравнении с предшествующей терапией [4].

В международном исследовании III фазы CONTINUATION была продемонстрирована возможность применения препарата руриоктоког альфа пэгол как в стандартном режиме 2 раза в неделю, так и с удлиненными интервалами введения. У пациентов старше 12 лет без кровотечений в течение 6 мес при применении фиксированного режима дозирования

(2 раза в неделю) возможно снижение интервалов введения до 1 раза в 5 дней: средняя годовая частота спонтанных кровотечений составила 1,2 и 1,3 соответственно [5].

В клиническом исследовании PROPEL изучались эффективность и безопасность индивидуализированной профилактики препаратом руриоктоког альфа пэгол в 2 группах пациентов с разными целевыми уровнями остаточной активности (ОА) FVIII – 1–3 % и 8–12 %, которые были рассчитаны с помощью приложения myPKFiT. При повышении ОА FVIII было отмечено увеличение доли больных с отсутствием спонтанных кровотечений – 60 % и 81 % пациентов в группах с ОА FVIII 1–3 % и 8–12 % соответственно, а по показателю всех кровотечений – 40 % и 67 % [6].

По результатам обсуждения Совет экспертов принял решение:

1. Рекомендовать применение руриоктокога альфа пэгол у ранее леченных пациентов с гемофилией А, которым необходимо снижение частоты инфузий или увеличение эффективности терапии путем повышения активности FVIII.

2. Рекомендовать включение руриоктокога альфа пэгол в национальные клинические рекомендации согласно зарегистрированным показаниям к применению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденовейт®. [Электронный ресурс]: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=45878db3-0e74-4584-9bdd-d772e10a5557&t= (дата обращения 07.09.2021). [Instructions for medical use of the drug Adenovate®. [Electronic resource]: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=45878db3-0e74-4584-9bdd-d772e10a5557&t= (appeal date 07.09.2021). (In Russ.).
2. Konkle B.A., Stasyshyn O., Chowdary P., Bevan D.H., Mant T., Shima M., Engl W., Dyck-Jones J., Fuerlinger M., Patrone L., Ewenstein B., Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078–85. doi: 10.1182/blood-2015-03-630897.
3. Mullins E.S., Stasyshyn O., Alvarez-Roman M.T., Osman D., Liesner R., Engl W., Sharkawy M., Abbuehl B.E. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017;23(2):238–46. doi: 10.1111/hae.13119.
4. Booth J. et al. EAHAD, Paris, France, 2017; Poster P078.
5. Chowdary P., Mullins E.S., Konkle B.A., McGuinn C., Park Y.S., Stasyshyn O., Zulfikar B., Engl W., Tangada S. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of ruriococog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26:e168–e78. doi: 10.1111/hae.14052.
6. Klamroth R., Windyga J., Radulescu V., Collins P.W., Stasyshyn O., Ibrahim H.M., Engl W., Tangada S.D., Savage W., Ewenstein B. Ruriococog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2021;137(13):1818–27. doi: 10.1182/blood.2020005673.

Статья поступила в редакцию: 23.11.2021. Принята в печать: 09.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 23.11.2021. Accepted for publication: 09.12.2021.

**Уважаемые коллеги!**

Сегодня в рубрике «Страничка медицинской сестры» мы представляем вашему вниманию статью старшей медицинской сестры отделения анестезиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Ольги Александровны Ивановой.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-105-108>



Роль медицинской сестры в службе лечения боли

О.А. Иванова, Е.В. Гончарова, М.А. Кучер

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Ольга Александровна Иванова ivolga36936@yandex.ru

Для цитирования: Иванова О.А., Гончарова Е.В., Кучер М.А. Роль медицинской сестры в службе лечения боли. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):105–8.

The role of a nurse in the pain control service

O.A. Ivanova, E.V. Goncharova, M.A. Kucher

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

For citation: Ivanova O.A., Goncharova E.V., Kucher M.A. The role of a nurse in the pain control service. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):105–8.

Введение

Боль — это не только симптом большинства заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, негативно влияющий на качество жизни пациента. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), боль является эмоциональным переживанием, связанным с существующим или возможным повреждением тканей организма [1].

Высокая актуальность проблемы диагностики и контроля болевого синдрома создала предпосылки к развитию самостоятельного раздела клинической медицины, требующего от врачей разных специальностей и медицинских сестер углубленных знаний о боли.

Болевой синдром особенно распространен при онкологических заболеваниях. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, на начальном

этапе опухолевого процесса боль беспокоит около 50 % пациентов, при прогрессировании — 75 %, а в терминальной стадии — до 100 % [2].

В случае применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для лечения злокачественных и ряда наследственных заболеваний вероятность развития болевого синдрома различной этиологии значительно повышается.

Наиболее распространенными видами боли при ТГСК являются ноцицептивная — костная, связанная с введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, и висцеральная, связанная с развитием мукозита ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, острого цистита, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [3].

Важным аспектом является своевременное и достаточное купирование боли с точки зрения про-

филактики формирования хронического болевого синдрома, который может сформировать патологическое восприятие болевых и неболевых импульсов.

Внедрение в клиническую практику новых обезболивающих препаратов, способов их доставки и реабилитационных программ, с одной стороны, привело к улучшению качества анальгезии, с другой — повысило требования к теоретическим знаниям и практическим навыкам медицинского персонала.

Материалы и методы

В клинике НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой пациентов с болевым синдромом курирует мультидисциплинарная служба лечения боли, в которую входят анестезиолог-реаниматолог, медсестра-анестезист, педиатр-онколог, нутрициолог, клинический психолог, методист лечебной физической культуры (ЛФК). Данный состав специалистов позволяет тщательно контролировать болевой синдром и подбирать сопроводительную терапию в соответствии с потребностями и общесоматическим состоянием больного.

Задача анестезиолога-реаниматолога — обеспечить наиболее эффективный и безопасный вариант лечения боли пациентов, находящихся в клинике и наблюдающихся амбулаторно. Онкологи и гематологи проводят лечение основного заболевания. Нутрициолог помогает подобрать режим питания в зависимости от клинической картины и нутритивного статуса пациента. Психолог реализует методики нефармакологической коррекции боли слабой и средней интенсивности, диагностику и коррекцию психоэмоциональных нарушений. Методист ЛФК разрабатывает индивидуальные программы реабилитации пациентов, позволяющие корректировать и поддерживать мышечный корсет на протяжении всех этапов лечения.

В составе мультидисциплинарной команды значительна роль медицинской сестры, обеспечивающей детальный и индивидуальный подход к больным разных возрастных групп, проходящим лечение в отделениях клиники, а также находящихся под наблюдением в дневном стационаре.

В обязанности медсестры входит объективная оценка боли, обстоятельства появления которой могут относиться к физическим факторам (повышение физической нагрузки, неудобная поза, нарушение сна, дисфункция пищеварительной системы, головокружение) и психогенным (депрессивные состояния, связанные со страхами, тревогой, чувством беспомощности и одиночества).

Первым этапом является опрос пациента с помощью соответствующих вопросов: «Какая боль по силе? Где болит? Куда боль отдает? Когда боль началась? Каков характер боли? Сколько по времени длится приступ боли? Что влияет на появление или угасание боли?». Таким образом, регистрируются локализация и иррадиация, время появления, тип, характер, длительность и продолжительность болевого синдрома.

Следующим шагом является оценка интенсивности болевого синдрома с помощью общепринятых шкал — вербальных, нумерологических или визуально-аналоговых, позволяющих достоверно определить степень боли даже у лиц, неспособных к адекватной коммуникации, ввиду возраста или тяжести состояния (рис. 1, 2).

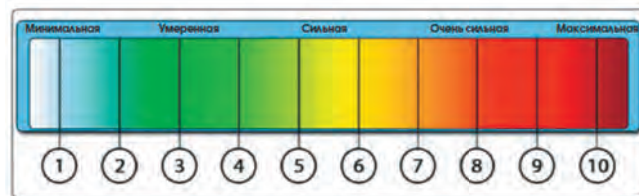


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала. Нумерическая шкала

Fig. 1. Visual analogue scale. Numeric scale

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Описания степени боли с помощью слов	Боль отсутствует	Легкая боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Сильная боль	Непереносимая боль					
Шкала лиц Вонга—Бейкера											
Шкала переносимости боли	Боль отсутствует	Боль можно игнорировать	Боль мешает деятельности	Боль мешает концентрироваться	Боль мешает основным потребностям	Необходим постельный режим					

Рис. 2. Вербальная шкала, шкала лиц Вонга—Бейкера. Шкала переносимости боли

Fig. 2. Verbal scale, Wong-Baker Faces Pain Rating Scale. Pain tolerance scale

При оценке боли для медсестры очень важно наличие опыта работы с болевым синдромом у пациентов, так как ей необходимо учитывать целый ряд практических аспектов, например: отсутствие активных жалоб на боль не указывает на ее отсутствие, а дети младшего возраста в силу небольшого жизненного опыта практически любую боль могут оценивать как максимальную. Поэтому в нашей клинике медсестра проходит обязательный курс подготовки для работы по данному направлению.

В обязанности медсестры входит фиксация жалоб больного, выполнение назначений анестезиолога-реаниматолога, оценка эффективности и побочных эффектов противоболевой терапии, ведение документации и обучение пациента и его родственников особенностям оценки боли и возможностям нефармакологической коррекции.

Стоит учитывать, что пациенты с болевым синдромом при ТГСК имеют ряд особенностей: излишнюю привязанность к медперсоналу и наоборот — проявление депрессивного настроения, раздражительности и агрессии на фоне длительно персистирующей боли.

Наличие агранулоцитоза и тромбоцитопении существенно лимитирует возможности применения регионарных методик обезболивания. Абсолютно противопоказано внутримышечное введение препаратов из-за высокого риска развития гематомы и ее инфицирования.

В случае мукозита тяжелой степени снижается возможность перорального приема препаратов и нарушается их кишечная абсорбция в результате энтеропатии.

С учетом вышеперечисленных факторов в большинстве случаев основным методом введения анальгетиков являются различные варианты внутривенной инфузии.

В НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой при ноцицептивных болевых синдромах применяется передовая технология — анальгезия, контролируемая пациентом (АКП), включающая постоянную базовую инфузию анальгетика и возможность болюсного введения. При работе с детьми АКП может быть использована как анальгезия, контролируемая сопровождающим (родителем). В данном случае при усилении боли ребенок сообщает об этом родителю, который нажимает на кнопку болюсного введения анальгетика. Крайне важно, чтобы это делал один и тот же человек, поэтому в каждом случае проводится индивидуальная беседа. Для предотвращения передозировки врачом или медсестрой устанавливается временной интервал, во время которого пациент не может выполнить повторный болюс, но засчитываются все нажатия кнопки, что позволяет проанализировать достаточность терапии.

Преимуществом данной методики является индивидуализация анальгезии в соответствии с субъективным восприятием боли и изменением ее интенсивности с течением времени, в том числе контроль прорывной боли. Также положительным моментом является то, что постовая медсестра несет на себе меньшую нагрузку по обезболиванию пациентов по требованию и контролю эффекта от введенных ею анальгетиков. Надежная система защиты перфузора от взлома и нецелевого использования наркотических препаратов позволяет применять АКП в амбулаторных условиях.

Как показывает практика, основной сложностью по внедрению данной методики является необходимость создания службы лечения боли, наблюдающей за пациентами, осуществляющей подбор режима инфузии анальгетиков и следящей за функциональным состоянием оборудования.

Результаты и обсуждение

При ТГСК отмечена высокая востребованность службы лечения боли как у пациентов взрослого возраста, так и у детей (рис. 3).



Рис. 3. Динамика обращений в службу лечения боли с 2016 по 2020 г.

Fig. 3. Pain management service appeals dynamics in 2016–2020

Основная причина обращений — ноцицептивный болевой синдром, развившийся на фоне мукозита. Средний возраст пациентов педиатрических отделений составил 7 лет (0,7–17 лет, медиана — 7 лет) (рис. 4).

Средний возраст взрослых пациентов составил 36 лет (18–70 лет, медиана — 34 года) (рис. 5).



Рис. 4. Причины обращения в службу лечения боли педиатрических отделений за 2020 г.

Fig. 4. Reasons for contacting pain service in pediatric departments in 2020



Рис. 5. Причины обращения в службу лечения боли в отделении трансплантации костного мозга для взрослых за 2020 г.

Fig. 5. Reasons to contact pain management service in bone marrow transplantation department for adults in 2020

Внедрение в трансплантационную клинику службы лечения боли позволило улучшить качество жизни пациентов с болевыми синдромами различной этиологии.

Медицинская сестра-анестезист помогает улучшить качество наблюдения за пациентами как на этапе проведения анальгетической терапии, так и на этапе отмены введения анальгетиков.

Важно отметить, что, являясь частью мультидисциплинарной команды, медсестра-анестезист принимает активное участие в обсуждении тактики лечения пациента, так как в ряде случаев имеет более детальную и актуальную информацию в результате длительного и постоянного взаимодействия с больным и его родственниками, что позволяет сформировать целостное понимание стратегии обезбоживания.

Заключение

Служба лечения боли — востребованная структура при лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями разных возрастных групп в НИИ

ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Медицинская сестра-анестезист является высококвалифицированным специалистом и ключевым членом в составе мультидисциплинарной команды по лечению боли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (часть 1). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(2):100–10. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2. [Clinical Guidelines. Pain syndrome at children requiring palliative medical care (Part 1). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):100–10. (In Russ.)].
2. Кондусова Ю.В., Крючкова А.В., Веневцева Н.В., Князева А.М., Полетаева И.А., Семьнина Н.М., Пятницына С.И. Хронический болевой синдром в практической деятельности медицинской сестры. Уральский научный вестник. 2018;8(2):22–4. [Kondusova Y.V., Kryuchkova A.V., Venevtseva N.V., Knyazeva A.M., Poletaeva I.A., Semynina N.M., Pyatnitsyna S.I. Chronic pain syndrome in the practice of a nurse. Ural'skiy nauchnyy vestnik = Ural Scientific Bulletin. 2018;8(2):22–4. (In Russ.)].
3. Ma J.D., El-Jawahri A.R., Le Blanc T.W., Roeland E.J. Pain syndromes and management in adult hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(3):551–67. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.012.

Статья поступила в редакцию: 22.10.2021. Принята в печать: 09.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 22.10.2021. Accepted for publication: 09.12.2021.

Памяти Бориса Александровича Колыгина: если человек с Богом, он уже не одинок (к 85-летию со дня рождения)

К сожалению, врачи — это те люди, о которых не напишут в Интернете, не расскажут по телевидению. Борис Александрович Колыгин не был автором бестселлеров, хотя написал огромное количество нетленной литературы; он не был депутатом, хотя сделал для общества много хорошего; он не являлся Богом, хотя сотворил множество чудес, исцеляя больных детей; он не был шоуменом, хотя был фанатом и знатоком русского балета и русской оперы. Очень жаль, что такие люди не пишут мемуары — из них мы бы узнали об их детстве, отрочестве и юности, какое окружение и события способствовали развитию в них такого качества, как любовь к людям.

Б.А. Колыгин родился 25 января 1937 г. в Вологодской области в многодетной семье крестьянина. После окончания Первого Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова он совершенствовал хирургическое мастерство в ведущих клиниках Москвы. От своих учителей он постепенно воспринимал лучшие традиции хирургической и онкологической школы. В последующие годы, будучи уже в Ленинграде, большая часть его исследований была посвящена разработке методов диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей. Кипучая энергия Бориса Александровича постоянно была направлена на проведение научно-исследовательской, лечебной и педагогической работы. Подготовка специалистов и научных кадров проводилась им на кафедре хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (бывшего Ленинградского педиатрического медицинского института). Его лекции и занятия были насыщены информацией, красиво и увлекательно излагаемы, отражали совершенство знания предмета. Под его руководством и при непосредственном его участии были защищены более 25 кандидатских и докторских диссертаций. Он воспитал ряд таких выдающихся детских онкологов, как профессора М.Б. Белогурова, С.Х. Кобиков, С.А. Кулева и многих других. Наиболее значительные научные результаты Б.А. Колыгиным были получены в области исследования лимфогранулематоза, разработаны принципы риск-адаптированной терапии этого заболевания, показаны возможности излечения таких больных с минимальными цитостатическими и лучевыми нагрузками. Опыт детского отделения по вопросам диагностики и лечения лимфогранулематоза нашел свое отражение в изданных им монографиях. Результаты научных исследований и клинических разработок Б.А. Колыгина изложены более чем в 250 научных публикациях, вышедших в нашей стране и за рубежом.

В 1970–80-е годы, когда химиотерапия еще не утвердилась окончательно в практике онколога, под руководством Б.А. Колыгина стали разрабатываться

методики клинических испытаний и создание объективной оценки эффективности действия противоопухолевых препаратов. В то время основными противоопухолевыми препаратами были алкилирующие агенты, антимиетаболиты, первые противоопухолевые антибиотикотки, которые чаще всего применялись в монорежимах. Первые в России клинические

исследования комбинированной полихимиотерапии с включением препаратов платины значительно повысили выживаемость больных с герминогенными опухолями, остеогенной саркомой. Позднее, развитие международного сотрудничества в сфере онкологии, в частности в экспериментальной и клинической химиотерапии, позволило ввести протокольные программы лечения онкологических больных.

Последние годы своей жизни Б.А. Колыгин посвятил изучению осложнений специфической терапии у детей и подростков, страдающих онкологическими заболеваниями. Изданная им в соавторстве с С.А. Кулевой в 2011 г. монография «Последствия противоопухолевого лечения у детей» до сих пор вызывает значительный интерес у педиатров, терапевтов, онкологов, гематологов и других специалистов, нередко сталкивающихся с этими проблемами.

Судить о человеке нужно по его делам. Мы еще не в полной мере осознали, кого мы потеряли. К сожалению, не все люди знают, кем был Борис Колыгин. Не знают, сколько жизней он спас, и какую цену заплатил за служение человечеству и миру.

Борис Александрович Колыгин сумел организовать детскую онкологическую службу на основе детальной научной разработки различных разделов онкопедиатрии, организации диагностики, лечения и диспансерного наблюдения. Большое внимание им было уделено созданию архивных данных обо всех онкологических больных, лечившихся в отделении детской онкологии. Много сил он потратил на укрепление и развитие связей детских онкологов и гематологов.

За суматошностью и материальностью повседневности мы перестаем видеть что-то вокруг себя. А ведь нередко нас окружают люди с иной душой, которые



богаче и сложнее нас. Мы осознаем это только тогда, когда теряем таких людей.

Сегодня нам настолько насадили уверенность в непогрешимости «липовых» авторитетов, что мы начали безоговорочно верить лжи и осуждать тех, кто являет нам Правду. А ведь от этой Правды зависит, как сложится наша судьба, как пойдет наша настоящая жизнь, каким будет наше будущее. Высокие качества души Бориса Александровича, такие как достоинство, честь, гордость, мужество, самопожертвование, доброта и любовь, нередко сталкивались с жадой чужого, жестокостью и низостью. Но его мир — это мир творцов и высочайших душ. Ему приходилось жить в мире людей, которые не могли или не хотели его понять, принять, увидеть всю его глубину и богатство. Все низкое и больное в этом мире считается обычным и уместным, а высокое и здоровое — глупостью, обманом и психическим расстройством. Люди же, которые были рядом с ним, ощущали укрепление внутреннего стержня, появление осознания ответственности за свое существование, помогающее осмыслить свою жизнь и встать плечом к плечу с теми людьми, которые жили, боролись и погибали ради жизни, добра, любви, светлого пути.

Что делают с людьми зависть и злоба! Эти два чувства давят на подсознательном уровне, заставляя совершать нечеловеческие поступки. Недавно в свет вышла брошюра об истории детской онкологии, посвященная «всем медицинским работникам, которые первыми в Ленинграде — Санкт-Петербурге организовывали и развивали помощь детям, страдающим тяжелыми онкологическими и гематологическими заболеваниями». Действительно, авторы никого не забыли упомянуть добрым словом. Никого, кроме Бориса Александровича Колыгина. А ведь именно он 40 лет руководил отделением детской онкологии в престижном учреждении, именно он стоял у истоков современной терапии злокачественных опухолей и именно под его руководством началось активное применение полихимиотерапии. При его непосредственном содействии, когда он был главным внештатным детским специалистом онкологом Ленинграда — Санкт-Петербурга, стали открываться детские онкологические отделения (в санатории «Солнечное» и Детской городской больницы № 31), так как это входило в его функциональные обязанности, которые он выполнял с особой тщательностью. Почему же в этой брошюре 40-летний период развития детской онкологии под руководством профессора Б.А. Колыгина вычеркнут? Почему о нем брошена лишь нелестная фраза, что он «не способствовал объединению клинических и научных потенциалов детских онкологов и гематологов города». Ответ банален — зависть и злоба. Он — яркий, он — выдающийся, он — неординарный, он — Гений. А кто мы? Кучка обыкновенных, ничем не отличающихся друг от друга людей, не

способных не то что дружить, а даже поддерживать коллегиальные отношения. Мы видим друг в друге не членов команды, а постоянных соперников, которых необходимо унижить и оскорбить. Борис Александрович «не способствовал объединению ... потенциалов...», но кто же тогда организовывал детскую онкологическую службу в Ленинграде — Санкт-Петербурге?! Кто при каждой возможности выступал на конференциях и симпозиумах, привозил огромное количество научных трудов и лечебных протоколов, заставлял посещать все отечественные и зарубежные научные мероприятия сотрудников и последователей, и кто как не он на каждом углу прославлял своих учеников (а ведь одного из своих любимых учеников он даже представлял как родного сына)? Ученики не стали адептами, но остались его воспитанниками. Существуют сильные и слабые люди. Слабых — больше. Из-за слабохарактерности их можно убедить в чем угодно, чужое мировоззрение тут же становится их собственным. Появление черствости по отношению к чужому горю, боли людей и их потребностям — симптом слабохарактерности. Как помочь таким людям? Одна притча рассказывает о путешественнике, встретившем рабочего с нагруженной тяжелыми кирпичами тачкой. «Что ты делаешь?» — спросил его путешественник. «А ты разве не видишь? Везу кирпичи», — ответил тот. Пройдя какое-то расстояние, путешественник увидел другого рабочего, который катил такую же тачку, и повторил свой вопрос. В ответ он услышал: «Зарабатываю себе на хлеб». Через некоторое время путешественник повстречал еще одного рабочего с тачкой и снова поинтересовался, что тот делает. «Строю кафедральный собор», — был ответ сильного человека. Одни и те же действия интерпретированы по-разному, в зависимости от внутреннего стержня человека. Смысл жизни Бориса Александровича Колыгина был в служении высшему благу и всему живому, его не касались мелкие интересы и борьба за выживание. Это результат глубокого и искреннего внутреннего убеждения и, прежде всего, осознанного выбора своего жизненного пути и предназначения.

Мы все становимся рабами системы и стереотипов. Мы — ученые коты, которые «ходят по цепи кругом». А ведь у этих котов предки были людьми и богами. Но это разумное животное, скованное цепями системы, делает круги из года в год, из века в век, не в силах подняться выше и начать развиваться. Миллионы людей отождествляются с такими котами. Профессор Колыгин мог дать «глоток свежей воды» в целях завершения этого безумия и начала изменения себя и этого мира. Простой вологодский паренек смог устоять и победить, а также направить всех, кто был рядом, в нужное русло, неважно — вниз или вверх, к низменным поступкам или высоким идеям.

Мы будем помнить Вас!

Школа «Современные подходы к диагностике и лечению нейробластомы»

С 30 сентября по 21 декабря 2021 г. на 1med.tv при поддержке компании Фармамондо успешно прошла Школа «Современные подходы к диагностике и лечению нейробластомы». Всего состоялось 9 прямых эфиров, во время которых особое внимание было

уделено обсуждению диагностики, стратификации на группы риска, критериям постановки диагноза, отдаленным эффектам терапии, а также рецидивам. Минимальное число участников составило 156 человек, максимальное — 237.

VI Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей II Школа по детской онкохирургии

30 сентября — 2 октября 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России успешно проведены VI Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей и II Школа по детской онкохирургии. Мероприятия состоялись как очно (129 участников), так и в онлайн-формате (252 специалиста).

В рамках проведения двух Школ были представлены доклады международных экспертов (Польша, Нидерланды, США), ведущих российских специалистов в области оптимизации лечения эмбриональных солидных опухолей, ведущих детских онкохирургов, был проведен разбор сложных клинических случаев.

Первая мультицентровая встреча «Российской группы BFM»

23–24 ноября 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с успехом проведена Первая мультицентровая встреча «Российской группы BFM». Мероприятие прошло в гибридном формате, в нем приняли участие

320 специалистов из 30 субъектов Российской Федерации. В рамках встречи были представлены доклады руководителей протокола BFM (Германия), ведущих российских специалистов в области оптимизации лечения гемобластозов.

III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения»

17 декабря 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном формате были проведены III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения». Участниками чтений, посвященных ретинобластоме, стали 150 специалистов — онкологов и офтальмологов из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ «МНТК микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и НМИЦ глазных

болезней им. Гельмгольца. Делегации двух последних институтов возглавили заведующие отделами онкоофтальмологии и радиологии Андрей Александрович Яровой и Светлана Владимировна Саакян.

Почетным гостем мероприятия стала легенда отечественной офтальмологии, основатель российской школы онкоофтальмологии Алевтина Федоровна Бровкина.

Научно-образовательные семинары «Дальние регионы»

28–29 сентября 2021 г. и 3–4 декабря 2021 г. состоялись научно-образовательные семинары по программе «Дальние регионы» в Уральском федеральном округе — г. Екатеринбурге и г. Челябинске соответственно. В рамках мероприятий

ведущие специалисты НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОПТ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с докладами как в онлайн, так и в очном формате.

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

25–27 ноября 2021 г. с успехом прошел II объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021». За 3 рабочих дня Конгресс посетили более 1500 делегатов из 76 субъектов Российской Федерации и стран ЕвРАДО — Азербайджана, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Украины, Таджикистана. Из них очно — 448 человек, онлайн — 1100, были прочитаны 255 устных докладов и лекций, проведено 51 мероприятие. Отмечен рост числа заявок на устное/постерное выступление на 45 %. Отдельно стоит сказать, что за счет гибридного формата произошел прирост аудитории по сравнению с только очным форматом на 130 %.

В рамках Конгресса впервые проведены новые сессии, которые пользовались большим успехом, например «Медицинская сестра в детской онкологии-гематологии», «Подготовка научных трудов и выступлений», «Инфекционный контроль с акцентом на коронавирусную инфекцию», «Подростки и молодые взрослые».

Традиционно состоялось вручение премии «За верность профессии!», ее победителями в этом году стали:

- Надежда Евгеньевна Дунаева — заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения Вологодской области, врач-детский онколог БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница» (Вологда);

- Константин Леонидович Кондратчик — к.м.н., главный внештатный детский специалист гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);

- Дмитрий Николаевич Погорелов — заведующий детским онкологическим отделением ГУЗ «Областная детская больница» (Липецк), главный внештатный детский специалист онколог Управления здравоохранения Липецкой области.

Шесть коллективов авторов стали лучшими в рамках постерной сессии.

В очередной раз было подтверждено, что детская онкология-гематология — мультидисциплинарная специальность, требующая объединения врачей и медицинских центров России и стран СНГ.

Победители премии «За верность профессии – 2021»



Уважаемые коллеги!

В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». Традиционно мы знакомим вас с ее лауреатами. В подготовленном нами материале вы найдете автобиографии победителей и ответы на вопросы нашего мини-интервью.



Врач-детский онколог БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница», главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения Вологодской области, заслуженный врач Российской Федерации Надежда Евгеньевна Дунаева

Родилась в Костромской области 8 сентября 1953 г. в семье служащих. После окончания средней школы поступила в Ярославский медицинский институт. После обучения в 1977 г. начала работать врачом-детским хирургом в отделении хирургии Вологодской областной детской больницы.

В 1980 г. прошла специализацию по детской онкологии на центральной базе НИИ детской онкологии ФГУ «Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (ныне — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) в Москве. После этого организовала прием врача-детского онколога в поликлинике г. Вологды.

В 1984 г. окончила двухгодичную ординатуру по детской хирургии (ЛПМИ, кафедра профессора Г.А. Баирова) и продолжила работать ординатором хирургического отделения в Вологодской областной детской больнице, где на выделенных 10 онкологических койках проходили лечение дети с солидными опухолями.

В 1996 г. мне была присвоена высшая квалификационная категория по специальности «детская хирургия». В 2013 г. — по специальности «детская онкология». В 2003 г. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

В 2013 г. в ВОДБ было открыто отделение детской онкологии, где я занимала должность заведующей с 2013 по 2018 г.

Являюсь главным внештатным детским специалистом онкологом Департамента здравоохранения Вологодской области.

По настоящее время веду прием в консультативной поликлинике и работаю врачом-детским онкологом в отделении онкологии и химиотерапии БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница».

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Никогда не задумывалась над этим вопросом. С 12–13 лет, когда начинаешь думать о дальнейшей учебе и профессии, я знала, что буду поступать в медицинский институт и стану врачом.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Событий, и хороших, и плохих, было много. Наиболее значимы те, когда к тебе в гости приходят «дети», которых лечила 18–20 лет назад, и рассказывают о жизни, показывают своих здоровых детей.

О чем Вы мечтаете?

Я мечтаю, чтобы в нашей стране не собирали деньги на лечение детей, а любой заболевший ребенок мог получить доступное и необходимое лечение в полном объеме. Мечтаю о том, чтобы профессии врача, медицинской сестры были оценены не только словами, но и достойной заработной платой, чтобы врачам не приходилось работать по 10–12 часов в сутки для обеспечения своей семьи.



Заведующий отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный детский специалист гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н. Константин Леонидович Кондратчик

Родился в 1958 г. В 1981 г. окончил дневное отделение педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. С 1981 по 1983 г. обучался в клинической ординатуре на кафедре детских болезней № 1 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на базе Морозовской детской городской клинической больницы (ДГКБ). С 1983 по 1986 г. обучался в очной аспирантуре на той же кафедре. По окончании аспирантуры с сентября 1986 г. по август 1991 г. являлся ассистентом кафедры детских болезней № 1 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-гематологические и прогностические характеристики вариантов и субвариантов острого лимфобластного лейкоза у детей». В сентябре 1991 г. был принят на должность старшего научного сотрудника НИИ детской гематологии Минздрава России, а с января 1995 г. назначен на должность и.о. заведующего отделением неотложной гематологии на базе Морозовской ДГКБ. 1 декабря 1995 г. принят на должность врача-гематолога 14-го гематологического отделения Морозовской ДГКБ. С сентября 2002 г. был переведен на должность заведующего гематологическим отделением Морозовской ДГКБ, где работаю по настоящее время. С 2014 г. — руководитель Городского центра онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». С 2010 г. по совместительству является доцентом кафедры онкологии, гематологии и иммунологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Ведет курс онкогематологии у студентов педиатрического факультета. Имеет сертификаты педиатра, гематолога и детского онколога, высшую квалификационную категорию по специальности «гематология». Является главным внештатным детским специалистом гематологом Департамента здравоохранения города Москвы. Издано более 100 печатных работ.

Много лет в стенах отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ идет борьба со смертельными недугами, поколения врачей и медсестер сменяют друг друга. Отделение занимается проблемой лечения лейкемии, других гематологических опухолей, также являясь отделением неотложной помощи детям со всем спектром заболеваний крови более 40 лет. Последние несколько лет число пациентов с впервые выявленными злокачественными заболеваниями крови и лимфатической системы, к сожалению, неуклонно растет, что требует мобилизации многолетнего опыта, всех современных средств терапии. За время работы К.Л. Кондратчик сохранил лучшие традиции и усовершенствовал систему работы всех подразделений отделения, что позволило достичь лучших в России результатов лечения детей, страдающих острыми лейкозами (90 % для больных острым лимфобластным лейкозом, 68 % для больных острыми нелимфобластными лейкозами, 67 % для больных апластическими анемиями). Только высокий уровень квалификации коллектива отделения, полное взаимопонимание и взаимное уважение среди всего персонала позволяют достигать успеха. Подобные достижения возможны при полном техническом обеспечении отделения, которое постоянно поддерживается и своевременно модернизируется благодаря контролю заведующего отделением при поддержке администрации больницы. В течение всего периода руководства отделением и Центром К.Л. Кондратчик сумел сохранить коллектив, пополняя его молодыми кадрами, с возможностью их дальнейшего обучения, получения специализации и профессионального роста. В отделениях Центра ведется активная научная работа в составе целого ряда многоцентровых исследовательских групп, как российских, так и зарубежных (например, группа «Москва—Берлин», включающая 29 ведущих клиник России, Белоруссии и Германии, международный протокол лечения гистиоцитоза — LCH IV) в качестве национального субцентра.

К.Л. Кондратчик пользуется бесспорным авторитетом среди коллег и медицинского персонала. Он чутко относится к сотрудникам отделения и Центра, заботится об условиях их труда, вникая во все детали производственного процесса. К.Л. Кондратчика любят дети, уважают родители пациентов, что значительно способствует улучшению результатов лечения всех групп пациентов в отделении.

За время работы он неоднократно поощрялся руководством больницы, имеет почетную грамоту и благодарность Департамента здравоохранения города Москвы, почетную грамоту от Министра здравоохранения Российской Федерации, грамоту финалиста конкурса «Детский врач года – 2006» за большой личный вклад в охрану здоровья детей России, диплом Союза педиатров России за выдающиеся профессиональные достижения, диплом национальной премии лучшим врачам России «Призвание – 2016».

К.Л. Кондратчик зарекомендовал себя как грамотный специалист, обладающий хорошей подготовкой по педиатрии, гематологии/онкологии, интенсивной терапии и другим сопряженным специальностям. Как врач и ученый он совершенствует свои профессиональные навыки, участвуя в российских и международных научно-практических конференциях, конгрессах, читает специальную литературу. Участие во всероссийских и международных съездах и исследованиях позволяет внедрять инновационные технологии терапии в условиях отделения. Результаты работы отделения и Центра неоднократно представлялись на региональных и российских конференциях и съездах, на международных конгрессах Европейской ассоциации гематологов (ЕНА), Международного общества детских онкологов (SIOP), Американского общества гематологов (ASH), Международного общества по изучению гистиоцитозов (HS).

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Родился в семье врача: мама – кардиолог, с детства вращался в медицинском обществе. С выбором профессии определился давно. Но больше всего хотелось заниматься с детьми. Онкогематологом стал благодаря своим учителям Н.С. Кисляк, А.Г. Румянцеву, А.А. Мазо, Е.А. Морозовой еще в ординатуре.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Выздоровление детей с онкогематологической патологией. Когда я только начинал свою деятельность, выживаемость была практически нулевой.

О чем Вы мечтаете?

Внук у меня уже есть, хочу внучку.



**Заведующий детским онкологическим отделением ГУЗ «Областная детская больница» (Липецк), главный внештатный детский специалист онколог
Управления здравоохранения Липецкой области Дмитрий Николаевич Погорелов**

Окончил Воронежскую государственную медицинскую академию им. Н.Н. Бурденко в 2005 г. по специальности «педиатрия». В процессе обучения в Академии принимал активное участие в студенческой научной работе, имел публикации в местной и центральной печати. С 2005 по 2006 г. проходил интернатуру по детской хирургии в ГУЗ «Областная детская больница» г. Липецка (ОДБ). С августа 2006 г. по февраль 2007 г. работал в должности врача-детского хирурга отделения экстренной и гнойной хирургии ОДБ. С февраля по май 2007 г. прошел первичную переподготовку по специальности «детская онкология» в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН (ныне – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) в Москве. С января по апрель 2011 г. прошел первичную переподготовку по специальности «детская урология» на базе Детской городской клинической больницы им. Святого Владимира (Москва). С августа 2007 г. по июнь 2012 г. работал в должности врача-детского онколога отделения плановой хирургии и урологии ОДБ. С июня 2012 г. по настоящее время находится на должности заведующего детским онкологическим отделением ОДБ. С 2012 г. — главный внештатный детский специалист онколог Управления здравоохранения Липецкой области.

Дополнительно вел прием в Областной детской консультативной поликлинике в должности врача-детского онколога. С 2011 г. является участником программ диспансеризации детей г. Липецка и районов Липецкой области в качестве врача-детского хирурга (осмотры детей до 1 года, подростков, детей-сирот и детей, оставшихся без попечительства родителей), врача-детского уролога-андролога (осмотры подростков, детей-сирот и детей, оставшихся без попечительства родителей).

Имеет высшую квалификационную категорию по специальности «детская онкология».

В 2013 г. награжден почетной грамотой ОДБ. В 2014 г. — лауреат областной премии «Лучший молодой врач». В 2018 г. — лауреат областной премии «Лучший практикующий врач».

В 2017 г. на базе ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России прошел цикл повышения квалификации по специальности «детская онкология». В 2018 г. там же прошел стажировку в режиме «на рабочем месте» по программе «Лечим вместе».

Ежегодно участвует в международных конференциях и мастер-классах по детской онкологии.

Проводит учебно-методическую работу с врачебным персоналом и медицинскими сестрами.

С 2020 г. депутат Липецкого городского Совета депутатов от партии «Единая Россия», председатель постоянной комиссии по здравоохранению, социальным вопросам и экологии.

Женат, воспитывает дочь 10 лет и сына 3 лет. В свободное время увлекается работой по дереву.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Выбрать путь врача помогли мои родители, которые заметили у меня способности к естественным наукам. Уверенности в правильном выборе придали учеба в специализированном лицее на факультете естественных наук и первая же практика во время обучения в медицинской академии.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Наиболее значимым событием я считаю создание и открытие детского онкологического отделения в нашем регионе.

О чем Вы мечтаете?

Я мечтаю пройти стажировку по детской онкологии в одной из ведущих клиник Европы.

Коселуго® (селуметиниб) — первый и единственный зарегистрированный таргетный препарат для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей в возрасте от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа¹



Коселуго®
(селуметиниб)
капсулы 10 мг & 25 мг

МЕНЬШЕ
объем
опухоли

БОЛЬШЕ
возможностей
в жизни

66% пациентов достигли уменьшения объема опухоли на $\geq 20\%$ ¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (селуметиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-007563 от 01.11.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОСЕЛУГО® (СЕЛУМЕТИНИБ).

Регистрационный номер: ЛП - 007563 от 01.11.2021. **Торговое наименование:** Коселуго®. **Международное непатентованное наименование:** селуметиниб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор. **Код АТХ:** L01EE04. **Показания к применению.** В качестве монотерапии для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к селуметинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; нарушение функции печени тяжелой степени; беременность; детский возраст до 3 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза составляет 25 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь. Доза подбирается индивидуально на основе ППТ (мг/м²) и округляется до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Для получения необходимой дозы можно комбинировать капсулы препарата Коселуго разной дозировки. Терапию следует продолжать, пока наблюдается клиническая польза, или до прогрессирования ПН или развития неприемлемой токсичности. Данные о пациентах старше 18 лет ограничены, поэтому продолжение терапии при достижении взрослого возраста должно основываться на оценке врачом соотношения пользы и рисков у конкретного пациента. Пропуск приема дозы препарата. При пропуске приема препарата Коселуго дозу следует принять только в том случае, если до следующего запланированного приема препарата осталось более 6 ч. Коррекция дозы. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания» полного варианта Инструкции). **Побочное действие.** Профиль безопасности. Профиль безопасности монотерапии селуметинибом у пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН был установлен по данным оценки объединенной популяции для анализа безопасности, состоящей из 74 пациентов детского возраста. Этот пул пациентов включал 50 пациентов в страте 1 исследования II фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе 25 мг/м² два раза в сутки (набор данных основного исследования), и 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе от 20 до 30 мг/м² два раза в сутки (исследование по подбору дозы). Клинически значимых различий профиля безопасности в исследовании I фазы SPRINT и страте 1 исследования II фазы SPRINT не было выявлено. Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота $\geq 45\%$) были рвота (82%), сыпь (80%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (76%), диарея (77%), тошнота (73%), астенические явления (59%), сухость кожи (58%), лихорадка (57%), акнеформная сыпь (54%), гипоальбуминемия (50%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (50%) и паронихия (45%). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были зарегистрированы у 78% и 32% пациентов соответственно. Наиболее частыми наблюдавшимися нежелательными реакциями, приводившими к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы), были рвота (26%), паронихия (16%), диарея (15%) и тошнота (11%). У 12% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений: диарея (3%), анемия (3%), лихорадка (3%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (3%), повышение концентрации креатинина в крови (1%). **Форма выпуска.** Капсулы, 10 мг, 25 мг. **Условия хранения.** При температуре не выше 30°C, в оригинальном флаконе для защиты от влаги и света. **Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. KOS_RU-11851 Дата одобрения_15.11.2021 Дата истечения_15.11.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполните веб-форму: <https://aereporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб.2580.

Номер одобрения: RU-12011. Дата одобрения: 29.11.2021. Дата истечения: 29.11.2023

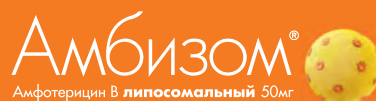
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

Пациент с фебрильной нейтропенией
и риском системной грибковой инфекции?



Амбизом® – противогрибковый препарат широкого спектра действия для иммунокомпрометированных пациентов¹⁻³

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®; ЛП-№(000174)-(РФ-РУ)-25032021

2. Patterson TF, et al Practice Guidelines for the Diagnosis & Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages e1–e60, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>

3. Ullmann AJ et al Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) e1ee38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АМБИЗОМ® (Полная информация о препарате и безопасности его применения содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата АМБИЗОМ®). **Регистрационный номер:** ЛП-№(000174)-(РФ-РУ). **Торговое наименование:** Амбизом®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** амфотерицин В (липосомальный). **Лекарственная форма:** порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Амбизом® показан к применению у взрослых и детей от 1 месяца до 18 лет по следующим показаниям: Системные грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами возбудителей, такие как криптококкоз, североамериканский бластомицоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикоз, а также некоторые случаи американского лейшманиоза кожи и слизистых; Эмпирическая терапия у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата; Лечение висцерального лейшманиоза. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Амбизом® содержит соевое масло. Не следует применять данный препарат при наличии у пациента аллергии на арахис или сою. **Детский возраст до 1 месяца. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов с сахарным диабетом; У пациентов на фоне трансфузии лейкоцитов или вскоре после ее проведения; У пациентов, одновременно принимающих препараты, обладающие нефротоксическим действием; У пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут снижать уровень калия; У пациентов, принимающих другие противогрибковые препараты; При беременности и в период грудного вскармливания; у пациентов с нарушением функции почек. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Беременность. Препарат Амбизом® следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза превышает потенциальные риски для матери и плода. Период грудного вскармливания. Решение о грудном вскармливании во время применения препарата Амбизом® следует принимать с учетом потенциального риска для ребенка, а также преимуществ грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Только для внутривенной инфузии! Препарат Амбизом® необходимо вводить внутривенно капельно в течение 30–60 минут. Рекомендуемая концентрация для внутривенной инфузии составляет от 0,20 мг/мл до 2,00 мг/мл амфотерицина В в форме препарата Амбизом®. **Дозы. Взрослые пациенты.** Дозы препарата Амбизом® подбирают индивидуально в зависимости от конкретных особенностей каждого пациента. При системных грибковых инфекциях, обусловленных чувствительными видами возбудителей, таких как криптококкоз, североамериканский бластомицоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, а также в некоторых случаях американского лейшманиоза кожи и слизистых, лечение обычно начинают с суточной дозы из расчета 1,0 мг/кг массы тела, которую, при необходимости, постепенно повышают до 3,0 мг/кг. Стандартная поддерживающая доза препарата Амбизом® составляет 1,0–3,0 г в течение 3–4 недель. Мукоромикоз. Начинают терапию с дозы 5 мг/кг ежедневно. Продолжительность лечения определяется индивидуально. Эмпирическую терапию у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата, следует начинать с дозы препарата Амбизом® 1,0 мг/кг/сутки; при необходимости доза препарата может быть повышена до 3,0 мг/кг/сутки. Для лечения висцерального лейшманиоза применяется доза 1,0–1,5 мг/кг/сутки в течение 21 дня или доза 3,0 мг/кг/сутки в течение 10 дней. Для лечения пациентов с нарушением иммунитета (например, ВИЧ-положительных) можно применять дозу 1,0–1,5 мг/кг/сутки в течение 21 дня. **Применение в педиатрии.** Дозу препарата следует рассчитывать так же, как и для взрослых, на килограмм массы тела. **Пациенты пожилого возраста.** Изменение дозы или частоты дозирования не требуется. **Нарушение функции почек.** В клинических исследованиях препарат Амбизом® вводили пациентам с уже имеющимся нарушением функции почек в дозах 1,0–5,0 мг/кг/сутки; изменение дозы или частоты введения не требовалось. **Нарушение функции печени.** Нет данных, позволяющих рекомендовать дозу для пациентов с нарушением функции печени. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Следующие неблагоприятные лекарственные реакции были зарегистрированы на фоне применения препарата Амбизом®: очень часто ($\geq 1/10$) – гипокалиемия, тошнота, рвота, дрожь, гипертермия. Описание отдельных неблагоприятных реакций. Реакции, связанные с инфузией препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями, ожидаемыми во время введения препарата Амбизом®, являются мигрень и озноб/дрожь. Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей. У большинства пациентов, получавших внутривенно обычную форму амфотерицина В, отмечалось нефротоксическое действие препарата различной степени выраженности. Нефротоксическое действие препарата Амбизом® (увеличение концентрации креатинина сыворотки более чем в 2,0 раза относительно исходного показателя) зарегистрировано примерно в 2 раза реже, чем на фоне применения обычной формы амфотерицина В или литидного комплекса амфотерицина В. Влияние на результаты исследования концентрации фосфора. Локальноположительные результаты исследования концентрации фосфора в сыворотке крови при анализе образцов пациентов, получающих препарат Амбизом®, с использованием количественного анализа PHOSm (например, используемого в анализаторе Beckman Coulter, включая Synchron LX20). **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Специальных исследований взаимодействия с препаратом Амбизом® не проводили. Однако известно, что указанные ниже препараты взаимодействуют с амфотерицином В и могут взаимодействовать с препаратом Амбизом®. Лекарственные препараты с известной нефротоксичностью: одновременное применение препарата Амбизом® с другими нефротоксичными средствами (например, циклоспорином, амниогликозидами 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: индуктированная препаратом Амбизом® гипокалиемия может усиливать токсичность наперстянки. Микрооксиданты: индуктированная препаратом Амбизом® гипокалиемия может усиливать курареподобный эффект микрооксидантов (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 дезоксирибозата), 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 дезоксирибозата), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. Пациенты с сахарным диабетом. Необходимо иметь в виду, что каждый флакон препарата Амбизом® содержит приблизительно 900 мг сахара. Пациенты, которым требуется проведение процедуры гемодиализа. Изменение дозы препарата Амбизом® не требуется, тем не менее, во время процедуры следует избегать его введения. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ. МЕХАНИЗМАМИ.** Некоторые из неблагоприятных 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 алюминиевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышечкой типа «Flip-off». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»: 50 мг действующего вещества во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминиевыми колпачками с отрывающейся пластиковой крышечкой типа «Flip-off». По 10 флаконов в картонном разделителе и 10 флаконов (5 мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускают по рецепту. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.** Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания/Gilead Sciences International Ltd, UK Flowers Building, Granta Park, Abingdon, Cambridge, CB21 6GT, UK ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Выпускающий контроль качества: Гилеад Сайенсиз Айеланд Юси, Ирландия/Gilead Sciences Ireland UC, Ireland IDA Business and Technology Park, Carrigtomhill, 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 Агретанная, 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./факс: (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 Агретанная, д. 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru

Данный материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.



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